

Elżbieta Marciniak

Analiza przestrzeni przedsiatkówkowej u pacjentów z zaburzeniami interfejsu szklistkowo-plamkowego

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA
W DZIEDZINIE NAUK MEDYCZNYCH I NAUK O ZDROWIU
W DYSCYPLINIE NAUKI MEDYCZNE

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Marcin Stopa

Promotor pomocniczy: Dr n. med. Piotr Rakowicz



Klinika Chorób Oczu Katedry Chorób Oczu i Optometrii
Wydział Medyczny
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

Składam
serdeczne podziękowania Promotorowi
Prof. dr. hab. n. med. Marcinowi Stopie
za inspirację i cenne uwagi merytoryczne

oraz

Dr. n. med. Piotrowi Rakowiczowi
podziękowania za stałą motywację
do realizacji pracy doktorskiej

SPIS TREŚCI

1. Wstęp.....	7
1.1. Ciało szkliste i siatkówka oka ludzkiego.....	7
1.1.1. Ciało szkliste	7
1.1.2. Siatkówka	9
1.1.3. Interfejs szklistkowo – siatkówkowy	11
1.2. Optyczna koherentna tomografia w obrazowaniu struktur gałki ocznej	13
1.2.1. Optyczna tomografia koherentna	13
1.2.2. Urządzenia OCT do diagnostyki tylnego odcinka oka	14
1.2.3 Nomenklatura warstw zdrowej siatkówki w OCT	19
1.3. Patologie obszaru przedsiatkówkowego i siatkówki oka ludzkiego.....	20
1.3.1 Związane z wiekiem upłynnienie i tylne odłączenie ciała szklistego.....	20
1.3.2. Przykłady ilustracyjne zmian patologicznych z wykorzystaniem B-skanu.....	23
1.4 Aktualne metody oceny zmian patologicznych w obszarze przedsiatkówkowym.....	31
1.4.1. Klasyfikacje patologii według The International Vitreomacular Traction Study Group	31
1.4.2 Problemy pomiaru i wizualizacji zmian interfejsu szklistkowo-plamkowego	37
2. Cele pracy.....	40
3. Materiał i metodyka.....	41
3.1 Kryteria włączenia i wyłączenia.....	41
3.2 Metodyka.....	42
3.2.1 Protokół skanowania OCT	42
3.2.2 Schemat przetwarzania danych i wizualizacji	43
3.2.3 Analiza statystyczna	48
3.3 Metoda klasyczna IVTS Group a metoda zaproponowana	49
4. Wyniki - ocena progresji zmian interfejsu szklistkowo-siatkówkowego	52
4.1 Charakterystyka grupy badanej	52
4.2. Przykłady obserwacji zmian dla reprezentatywnych pacjentów	55
4.3 Zmiany objętości pomiędzy ILM a PCV dla VMA	79
4.4 Zmiany objętości pomiędzy ILM a PCV dla VMT	83
4.5 Zmiany powierzchni przylegania dla VMA	88
4.6 Zmiany powierzchni przylegania dla VMT	92
4.7 Średnie objętości przestrzeni przedsiatkówkowej oraz obszaru przylegania dla VMT i VMA ..	96
5. Dyskusja	97

6. Wnioski	103
7. Streszczenie w języku polskim.....	104
8. Summary	107
9. Spis rycin.....	109
10. Spis tabel	114
11. Piśmiennictwo	115
Załącznik 1 - Zgoda Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu	124
Załącznik 2 - Formularz zgody pacjenta na udział w badaniu	126
Załącznik 3 - Informacja o współpracy w ramach interdyscyplinarnego zespołu badawczego	127

Wykaz najważniejszych skrótów

AMD – zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. age-related macular degeneration)

BCVA – najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. best-corrected visual acuity)

CAVRI – projekt badawczy pt. Komputerowa analiza przestrzeni szklistkowo-siatkówkowej w diagnostyce i terapii chorób siatkówki (ang. Computer Analysis of the VitreoRetinal Interface in the diagnosis and therapy of retinal diseases)

CME – torbielowaty obrzęk plamki (ang. cystoid macular edema)

CF – dołek (ang. foveal center)

DME – cukrzycowy obrzęk plamki (ang. diabetic macular edema)

ELM – błona graniczna zewnętrzna siatkówki (ang. external limiting membrane)

ERM – błona nasiatkówkowa (ang. epi- retinal membrane)

ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FAZ – dołkowa strefa beznaczyniowa (ang. foveal avascular zone)

FTMH – otwór pełnościenny plamki (ang. full thickness macular hole)

GAG – Glikozaminoglikan

HD-OCT – OCT wysokiej rozdzielczości (ang. high-definition oct)

HA – kwas hialuronowy (ang. hyaluronic acid)

ILL – blaszka graniczna wewnętrzna (ang. internal limiting lamina)

ILM – błona graniczna wewnętrzna (ang. internal limiting membrane)

IM – pierścień wewnętrzny plamki (ang. inner macular ring)

LMH – warstwowy otwór plamki (ang. lamellar macular hole)

INL – wewnętrzna warstwa jądrzasta (ang. inner nuclear layer)

IPL – wewnętrzna warstwa splotowata (ang. inner plexiform layer)

logMAR – logarytm z minimalnego kąta rozdzielczości (ang. logarithm of the minimum angle of resolution)

OCT – optyczna koherentna tomografia (ang. optical coherence tomography)

OCTA / Angio-OCT – angiografia OCT

OM – pierścień zewnętrzny plamki (ang. outer macular ring)

ONL – zewnętrzna warstwa jądrzasta (ang. outer nuclear layer)

OPL – zewnętrzna warstwa splotowata (ang. outer plexiform layer)

PCV – tylna kora ciała szklistego (ang. posterior cortical vitreous)

PDR – retinopatia cukrzycowa proliferacyjna (ang. proliferative diabetic retinopathy)

PFV – przetrwałe płodowe unaczynienie (ang. persistent fetal vasculature)

PHPV – przetrwałe pierwotne hiperplastyczne ciało szkliste (ang. persistent primary hyperplastic vitreous)

PVD – tylne odłączenie ciała szklistego (ang. posterior vitreous detachment)

RPE / NBS - nabłonek barwnikowy siatkówki (ang. retinal pigment epithelium)

SRF – płyn podsiatkówkowy (ang. subretinal fluid)

VMA – szklistkowo-plamkowa adhezja (ang. vitreo-macular adhesion)

VMI - interfejs szklistkowo-plamkowy (ang. vitreo-macular interface)

VMT – szklistkowo-plamkowa trakcja (ang. vitreo-macular traction)

VRI – interfejs szklistkowo-siatkówkowy (ang. vitreo-retinal interface)

1. WSTĘP

1.1. Ciało szkliste i siatkówka oka ludzkiego

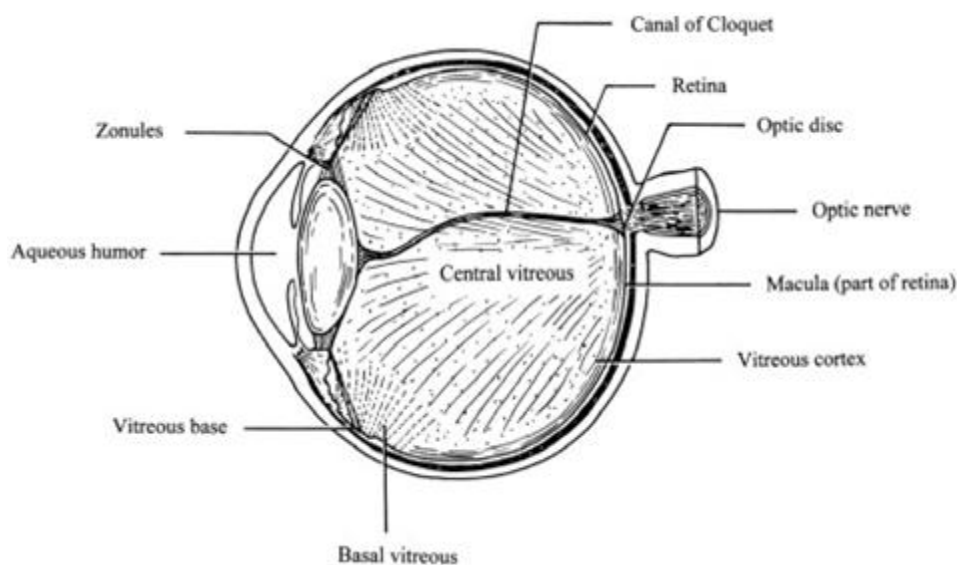
1.1.1. Ciało szkliste

Ciało szkliste, nazywane często szklistką (*łac. corpus vitreum*) to galaretowata masa wypełniająca tylną część gałki ocznej tzw. komorę ciała szklistego. Przyjmuje się, że stanowi ono 80 % objętości gałki ocznej [1].

Strukturalnie ciało szkliste to bezkomórkowa macierz składająca się z ponad 98% wody. Pozostała część żelu ciała szklistego zbudowana jest z włókien kolagenowych zawieszonych w hialuronianie glikozoaminoglikanu (GAG) oraz z rozpuszczalnych białek. Włókna kolagenowe budujące żel szklistkowy to głównie kolagen typu II, V / XI i IX. [2].

Ciało szkliste (Ryc. 1) przyjmuje kształt otaczających je tkanek siatkówki, ciała rzęskowego (pars plana) i soczewki, tworząc przezroczystą strukturę o objętości około 4,5 ml. Anatomicznie ciało szkliste dzielimy na [2]:

- część centralną – rdzeń (central vitreous) i podstawę (basal vitreous),
- część korową (vitreous cortex),
- interfejs szklistkowo-siatkówkowy,
- aparat więzadełkowy (zonules).



Ryc. 1 Anatomia ciała szklistego i struktur otaczających oraz układ włókien kolagenowych [1].

Główna część ciała szklistego - centralnie występujący zręb ma niską zawartość włókien kolagenowych, które charakteryzują się przednio-tylnym przebiegiem i wchodzi do przodu do podstawy i z tyłu do kory [3]. Przez środek zrębu przebiega kanał Cloqueta - będący pozostałością po tętnicy szklistkowej. Kanał Cloqueta biegnie od soczewki ku tyłowi tworząc przed tarczą nerwu wzrokowego tzw. obszar Martegianiego [1, 4].

Podstawa ciała szklistego charakteryzuje się gęstym rozmieszczeniem włókien kolagenowych. Ma kształt pierścienia, który styka się z siatkówką w obszarze rąbka zębatego (*ora serrata*), (Ryc. 1) i rozciąga się do przodu 1,5 - 2 mm od *ora serrata* i do tyłu 3 - 4 mm za *ora serrata* [2]. Podstawa ciała szklistego jest miejscem, w którym najsilniej przylega ono do siatkówki. Oprócz tego miejscami silnej adhezji są okolice naczyń krwionośnych, tarczy nerw wzrokowego i plamki [1].

Kora ciała szklistego, w odróżnieniu od zrębu, charakteryzuje się ciaśniejszym ułożeniem włókien kolagenowych. W przedniej części graniczy z *pars plana* i tylną powierzchnią soczewki. Kora tylna szklistego ma grubość około 100-110 μm , przylega do wewnętrznej powierzchni siatkówki i jest nieobecna nad tarczą nerwu wzrokowego i przerzedzona nad plamką [5, 6]. W tylnej części ciała szklistego włókna kolagenowe zorientowane są równolegle do powierzchni siatkówki i pośrednio przymocowane do błony granicznej wewnętrznej siatkówki [2].

Aparat więzadłowy, uznawany przez Bishopa jako część ciała szklistego jest embriologicznie klasyfikowany jako trzeciorzędowe ciało szkliste. Więzadelka łączą ciało rzęskowe z soczewką (Ryc. 1), działając przez to jako system zawieszający, poprzez który mięsień rzęskowy zmienia krzywiznę soczewki [2].

Ciało szkliste jest w większości pozbawione komórek, z wyjątkiem obszaru kory. Największe skupiska komórek zwanych hialocytami znajdują się w okolicy ciała rzęskowego i tarczy nerwu wzrokowego. Hialocyty mają własności fagocytarne i pochodzą z komórek macierzystych szpiku kostnego [1, 4].

Zawartość wody w cieple szklistym wynosi około 98%, a 1% stałych składników tworzą kolagen, hialuronian jak i rozpuszczalne w wodzie białka [4]. Hialuronian jest głównym glikozaminoglikanem występującym w cieple szklistym. Składa się z disacharydowych jednostek zawierających kwas D-glukuronowy i N-acetylo-D-glukozaaminę.

Innymi glikozaminoglikozydami budującymi ciało szkliste są: siarczan chondroityny (disacharyd kwasu D-glukuronowego i N-acetylo-D-galaktozaminy) i siarczan heparanu

(disacharyd kwasu D-glukuronowego i N-acetylo-D-glukozaminy), który podlega epimeryzacji [2].

Dominującym kolagenem włóknikowym w obrębie ciała szklistego jest typ II, stanowiący około 75% całkowitego kolagenu. Poza tym występuje też kolagen włókienkowy typu V / XI, oraz usieciowany z typem II niewłókienkowy kolagen typu IX, a także w niewielkiej ilości typu VI kolagenu. Powiązane z włókienkami kolagenowymi są białka takie jak fibrylina i optycyna [2].

Ciało szkliste pełni ważną funkcję w fizjologii gałki ocznej. Nadaje kształt i zapewnia napięcie gałki ocznej. Poza tym amortyzuje wstrząsy gałki ocznej oraz pełni rolę termoizolacyjną dla siatkówki. Bardzo ważną cechą ciała szklistego jako części układu optycznego oka jest jego przejrzystość. Fizjologiczną funkcją żelu ciała szklistego jest również zapewnienie metabolizmu soczewki oraz siatkówki [4, 7].

1.1.2. Siatkówka

Siatkówka jest tkanką znajdującą się między naczyniówką a ciałem szklistym, czyli wyścielającą wewnętrzną powierzchnię ściany gałki ocznej. Rozciąga się od tarczy nerwu wzrokowego do brzegu żrenicznego tęczówki. Wyróżniamy część przednią tzw. ślepą siatkówki, którą tworzą części: tęczówkowa i rzęskowa oraz część wzrokową, rozciągającą się ku tyłowi od rąbka zębatego [4].

W tylnym biegunie siatkówki, wyróżniamy część centralną, czyli plamkę, która ma około 5-6 mm średnicy i leży pomiędzy górną i dolną arkadą skroniową. Plamka charakteryzuje się tym, że w odróżnieniu od siatkówki obwodowej składa się z więcej niż jednej warstwy komórek zwojowych [8]. Dołek jest zlokalizowany w centrum plamki około 3 mm skroniowo od tarczy nerwu wzrokowego i ma około 1,5 mm średnicy. Centralną część dołka tworzy zagłębienie o średnicy około 0,35 mm, czyli dołeczek [9]. Kliniknie centrum dołeczka, czyli tzw. pępek jest widoczny podczas wziernikowania dna oka młodych osób jako pierścieniowy refleks świetlny [8]. Dołeczek ma największą gęstość fotoreceptorów typu czopkowego, i jest tzw. „rod-free zone”, czyli strefą bez pręcików. Zawiera tylko czopki i ich jądra oraz komórki Müllera. Centralne 0,5-0,6 mm dołka nie zawiera naczyń włosowatych i jest to dołkowa strefa beznaczyniowa (FAZ - *foveal avascular zone*), przekraczająca obszar dołeczka i otoczona siecią naczyń siatkówki. W FAZ siatkówka uzależniona jest od dopływu krwi od strony naczyniówki. Dokładny zakres FAZ może być określony przy pomocy angiografii fluoresceinowej (AF) [8] lub przy pomocy AngioOCT.

Obwodową część siatkówki, poza arkadami naczyniowymi, można podzielić na strefę równikową oraz obwodową. Najbardziej obwodowy obszar, to jest rąbek zębaty, wyznacza granicę pomiędzy siatkówką a częścią płaską ciała rzęskowego. Nabłonek barwnikowy siatkówki (RPE) zostaje zastąpiony przez nabłonek rzęskowy pigmentowy ciała rzęskowego, a następnie przez nabłonek tęczówkowy [9].

Głównymi typami komórek występujących w siatkówce człowieka są:

- komórki nabłonka barwnikowego,
- komórki fotoreceptorowe,
- interneurony,
- komórki zwojowe,
- komórki glejowe.

Komórki RPE tworzą warstwę nabłonka barwnikowego zawierającego melanosomy pochłaniające światło [1]. Ścisłe połączenia między sąsiednimi komórkami RPE tworzą ważną fizjologiczną barierę krew-siatkówka zabezpieczając przed swobodnym przepływem cząsteczek pomiędzy choriokapilarami a fotoreceptorami [10].

Komórki fotoreceptorowe przekształcają padające na nie światło w sygnał nerwowy. Siatkówka ludzka zawiera około 7 milionów czopków i 130 milionów pręcików [4]. Każda komórka fotoreceptorowa składa się z segmentu zewnętrznego (dyski błonowe), segmentu wewnętrznego (mitochondria, siateczka endoplazmatyczna), jądra, aksonu i zakończenia synaptycznego [1].

Interneurony to komórki dwubiegunowe, poziome i amakrynowe [9].

Komórki zwojowe - ich ciało komórkowe znajduje się w warstwie komórek zwojowych, dendryty stykają się z wypustami komórek dwubiegunowych a aksony tworzą nerw wzrokowy [4].

Komórki glejowe stanowią cztery typy: komórki Müllera, astrocyty, mikroglej i oligodendrocyty [9].

Histologicznie w siatkówce wyróżniamy następujące warstwy od zewnątrz [1, 4, 7, 9]:

1. Nabłonek barwnikowy siatkówki – jednowarstwowy, ze ściśle połączonych ze sobą komórek.
2. Nabłonek wzrokowy siatkówki – utworzony przez zewnętrzne segmenty pręcików i czopków, które tworzą krążki błonowe zawierające pochodne witaminy A.

3. Błona graniczna zewnętrzna (ELM) nie jest prawdziwą błoną komórkową, ale perforowaną strukturą utworzoną przez ścisłe połączenia pomiędzy sąsiednimi komórkami Müllera oraz pomiędzy komórkami Müllera i komórkami fotoreceptorowymi. Przenikają przez nią zewnętrzne segmenty fotoreceptorów.
4. Zewnętrzna warstwa jądrowa (ONL) zawiera jądra fotoreceptorów i jest najgrubsza w okolicy dołka.
5. Zewnętrzna warstwa splotowata (OPL) utworzona jest przez aksony komórek fotoreceptorowych, dendryty komórek dwubiegunowych i horyzontalnych oraz ich połączenia synaptyczne. Aksony fotoreceptorów tworzą wyspecjalizowaną strukturę w części środkowej siatkówki – warstwę włókien Henlego.
6. Wewnętrzna warstwa jądrowa (INL), w której znajdują się jądra różnych typów komórek: dwubiegunowych, poziomych, amakrynowych i komórek Müllera.
7. Wewnętrzna warstwa splotowata (IPL) jest warstwą z sieciami połączeń między komórkami dwubiegunowymi, amakrynowymi i zwojowymi.
8. Warstwa komórek zwojowych zawiera około 1,2 miliona komórek zwojowych, a oprócz tego komórki amakrynowe, astrocyty, komórki śródbłonna i pericyty. Nie występuje w dołeczku.
9. Warstwa włókien nerwowych utworzona przez aksony komórek zwojowych, które przemieszczają się w kierunku tarczy nerwu wzrokowego.
10. Błona graniczna wewnętrzna (ILM) utworzona przez powiększone i spłaszczone, najbardziej wewnętrzne wypustki komórek Müllera.

Błona Brucha oddziela choriokapilary od RPE. Składa się z pięciu warstw: błony podstawnej choriokapilar, zewnętrznej warstwy kolagenowej, środkowej błony elastycznej, wewnętrznej warstwy kolagenowej i błony podstawnej RPE. Rozciąga się od tarczy nerwu wzrokowego do *ora serrata*. W tylnym biegunie jej grubość wynosi od 2 do 4 μm , przy rąbku zębatym od 1 do 2 μm , natomiast z wiekiem staje się grubsza. Składa się z elastyny, kolagenów typu I-V, IX, XI, XII, a także z adhezyjnych glikoprotein m.in. fibronektyny i lamininy [9].

1.1.3. Interfejs szkliskowo-siatkówkowy

Interfejs szkliskowo-siatkówkowy (VRI) jest obszarem kontaktu pomiędzy ciałem szklistym i siatkówką. Od wewnątrz składa się kolejno z: kory ciała szklistego, błony granicznej wewnętrznej siatkówki (ILM) oraz wypustek komórek Müllera [11].

Kora ciała szklistego ma największą koncentrację kolagenu i kwasu hialuronowego w porównaniu do innych części ciała szklistego. Występuje tu głównie kolagen typu II, w mniejszym stopniu kolagen typu IX i typy V/XI. Natomiast wewnętrzna powierzchnia błony granicznej wewnętrznej siatkówki zbudowana jest głównie z kolagenu typu IV [12]. Ponsioen i wsp. za pomocą badań immunohistochemicznych oznaczyli również występowanie kolagenów VI i VII syntetyzowanych przez komórki Müllera na powierzchni ILM [13].

Na granicy szklistkowo-siatkówkowej oprócz wyżej wymienionych typów kolagenu występuje również tzw. *extracellular matrix glue* utworzone przez makromolekuły proteoglikanów takich jak siarczan chondroityny i siarczan heparanu oraz glikoproteiny fibronektynę i lamininę [14].

Fibronektyna jest obecna w ciele szklistym i ILM, podczas gdy laminina znajduje się tylko w ILM. Uważa się, że laminina i fibronektyna odgrywają główną rolę w stabilizowaniu adhezji witreoretinalnej [15].

Drugą składową VRI, czyli blaszka graniczna wewnętrzna (ILL) jest właściwie błoną podstawną komórek Müllera. ILL różni się grubością oraz składem w zależności od miejsca występowania [12].

Wraz z wiekiem dochodzi do zmian biochemicznych w obrębie interfejsu szklistkowo-siatkówkowego. U osób młodych adhezja w tym obszarze jest silna i ma charakter rozlany obejmując płamkę i okolicę tarczową. U osób starszych siły przylegania maleją [11].

Ponsioen i wsp. wykazali, że kolagen typu II (korowego) łączy się i może przenikać ze szklistki do ILM [16]. Takie miejsca mogą predysponować do pojawienia się patologii interfejsu, ponieważ mogą aktywować tworzenie się błony nasiatkówkowej lub przyczyniać się do powstawania miejsc nieprawidłowego odłączania się siatkówki od ciała szklistego w przebiegu tylnego odłączania ciała szklistego (PVD) [11, 12].

Hikichi i wsp. zauważyli, że 60-miesięcznej obserwacji trakcji szklistkowo-siatkówkowej (VMT) tylko u 11% pacjentów doszło do samoistnego uwolnienia trakcji [17]. Leczenie patologicznego PVD może polegać na obserwacji lub interwencji zabiegowej, czyli witreolizie, która polega na doszklistkowej iniekcji ocriplazminy, iniekcji gazu C3F8 lub powietrza bądź wykonaniu witrektomii [18, 19, 20].

1.2. Optyczna koherentna tomografia w obrazowaniu struktur gałki ocznej

1.2.1. Optyczna tomografia koherentna

Wraz z rozwojem współczesnych metod obrazowania istotną rolę w diagnostyce medycznej odgrywają techniki obrazowania oparte na metodach optycznych. Metody te mogą dostarczać informacji porównywalnych do uzyskiwanych drogą technik inwazyjnych, np. przy pomocy biopsji, a nie są tak obciążające dla pacjenta i nie niosą ryzyka powikłań. Ich zastosowanie w diagnostyce medycznej, w tym okulistycznej, jest coraz bardziej rozpowszechnione [21].

Metodą optyczną umożliwiającą pozyskiwanie danych z obszarów o różnych odległościach od powierzchni oraz charakteryzującą się dużą rozdzielczością jest tomografia optyczna z użyciem światła częściowo spójnego (ang. Optical Coherence Tomography – OCT).

Pierwotna wersja metody z 1991 roku opierała się na detekcji w dziedzinie czasu (ang. time domain OCT, TdOCT) i umożliwiała otrzymywanie obrazów o stosunkowo niskiej jakości [22]. Głównym tego powodem był długi czas skanowania i powstawanie zniekształceń wywołanych mimowolnymi ruchami gałki ocznej pacjenta. Z tego powodu niemożliwe było uzyskiwanie trójwymiarowych obrazów skanowanych struktur.

W następnych latach nastąpiła zmiana sposobu detekcji sygnału w dziedzinie czasu na detekcję w dziedzinie częstotliwości (fourierowskiej) [23, 24]. Pozwoliło to na ponad stukrotne zwiększenie prędkości pomiaru i uniezależnienie rozdzielczości osiowej w kierunku rozchodzenia się światła od prędkości rejestracji. Dało to możliwość uzyskania obrazu trójwymiarowego z rozdzielczością osiową rzędu 3 μm i przybliżyło metodę OCT do ideału nieinwazyjnej biopsji medycznej [25].

W metodzie tomografii optycznej z użyciem światła częściowo spójnego z detekcją w dziedzinie częstotliwości, informacja o położeniu elementów rozpraszających wzdłuż wiązki próbkującej zawiera się w częstoci modułacji natężenia światła mierzonego w funkcji częstotliwości. Istnieją dwie metody wykorzystujące transformację Fouriera w OCT. Pierwsza to Spektralna Tomografia Optyczna OCT (ang. Spectral Optical Coherence Tomography lub Spectral domain OCT), w której detekcji sygnału interferometrycznego dokonuje się za pomocą spektrometru wyposażonego w linijkę elementów światłoczułych. Druga to Tomografia Optyczna OCT wykorzystująca szybkie lasery strojone (ang. Swept Source OCT lub Optical Fourier Domain Imaging OFDI). W obu tych metodach zwierciadło referencyjne jest nieruchome, co nadaje stabilność mechaniczną całemu układowi [26].

Przy interpretacji obrazu OCT należy pamiętać, że uzyskany obraz jest odzwierciedleniem optycznych właściwości badanej tkanki. Różna reflektywność tkanek świadczy o różnych właściwościach optycznych, nie zawsze o różnej morfologii. Dlatego mimo, iż dysponujemy uzyskaną rozdzielczością nawet do kilku mikrometrów, nie należy traktować tego badania jako dokładnego odpowiednika preparatu histologicznego [21].

1.2.2. Urządzenia OCT do diagnostyki tylnego odcinka oka

HD-OCT (high-definition OCT), oparte na technologii spektralnej [27] zapewnił dokładną wizualizację interfejsu szklistkowo-plamkowego i doprowadził do lepszego zrozumienia zespołu VMT, jako procesu powodującego różne zmiany w obrębie plamki takie jak otwór plamki (MH), trakcyjny torbielowaty obrzęk plamki (CME) - dla ogniskowego VMT, czy błona nasiatkówkowa (ERM) lub rozlany obrzęk siatkówki - dla płaszczyznowego VMT [6, 28].

Obecnie na rynku działa kilka wiodących firm zajmujących się produkcją tomografów okulistycznych OCT, m.in.: Carl Zeiss, Nidek, Optopol, Optovue, Topcon [29, 30]. Oddział Klinicznego Okulistyki z Pododdziałem Okulistyki Dziecięcej Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świąickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu dysponuje trzema urządzeniami:

- Optopol Copernicus SOCT HR [31] (Ryc. 2)
 - szybkość akwizycji: 50 000 A-skanów / sekundę,
 - wymiary skanu 3D: $8\text{ mm} \times 8\text{ mm} \times 2\text{ mm}$,
 - rozdzielczość: $100 \times 800 \times 1010$ punktów,
 - (100 B-skanów o rozd. 800×1010 pikseli),
- Heidelberg Spectralis OCT Plus [32] (Ryc. 3)
 - szybkość akwizycji: 40 000 A-skanów / sekundę,
 - wymiary skanu 3D: typowo powyżej $6\text{ mm} \times 6\text{ mm} \times 1,9\text{ mm}$,
 - rozdzielczość B-skanu: typowo powyżej $3,9\text{ }\mu\text{m}$,
- Optovue RTVue XR OCT Avanti [33] (Ryc. 4)
 - szybkość akwizycji: 70 000 A-skanów / sekundę,
 - wymiary skanu 3D: $7 \times 7 \times 2\text{ mm}$,
 - rozdzielczość: $141 \times 385 \times 640$ punktów,
 - także Widefield ($12 \times 9\text{ mm}$).



Ryc. 2 Optopol Copernicus SOCT HR.



Ryc. 3 Heidelberg Spectralis OCT Plus.



Ryc. 4 Optovue RTVue XR OCT Avanti.

Przy opracowywaniu bazy danych oraz analizie numerycznej skorzystano z urządzenia **Optovue RTVue XR OCT Avanti**. Dzięki uprzejmości i współpracy zarówno z firmą Medical Partner (dystrybutorem urządzenia), a także Optovue, możliwy był dostęp do nieprzetworzonych danych pomiarowych, co pozwoliło testować różne strategie przetwarzania obrazu np. segmentacji warstw czy odszumiania B-skanów [34, 35].

System Optovue RTVue XR OCT Avanti służy do obrazowania *in vivo* oraz pomiarów siatkówki, warstwy włókien nerwu wzrokowego i tarczy nerwu wzrokowego oraz rogówki zarówno w trakcie diagnostyki jak i leczenia. System RTVue XR OCT Avanti z normatywną bazą danych to również narzędzie do ilościowego porównywania pomiarów siatkówki, warstwy włókien nerwu wzrokowego, tarczy nerwu wzrokowego i rogówki z parametrami dostępnymi w tej bazie. Dodatkowo RTVue XR OCT Avanti z oprogramowaniem AngioVue Software umożliwia wizualizację naczyń siatkówki, naczyniówki oraz tarczy nerwu wzrokowego [33].

Avanti Widefield OCT daje informacje o strukturach poza tradycyjnym sześcianiem 6x6 mm, dzieli siatkówkę na wyraźne warstwy w celu szczegółowej oceny, daje obraz ciała szklanego i głębokiej naczyniówki oraz możliwość monitorowania zmian w czasie. Analiza warstwy włókien nerwowych określa zmiany w grubości RNFL i GCC oraz umożliwia oszacowanie przyszłego ich postępu. Wprowadzono parametry takie jak: Focal Loss Volume (FLV%) and Global Loss Volume (FLV%), które zwiększają czułość i swoistość analizy GCC, co pozwala na potwierdzenie choroby nerwu wzrokowego [33].

Dzięki zastosowaniu adaptera rogówkowego (CAM – Cornea and Anterior Moduł)) można wizualizować i mierzyć kąt rogówkowo-tęczówkowy, oceniać grubość rogówki oraz śledzić jej zmiany pomiędzy wizytami. AngioVue Software pozwala mierzyć parametry

dołkowej strefy naczyniowej (FAZ), obszary nieprawidłowego przepływu w zewnętrznej siatkówce i naczyniówce oraz gęstość naczyń powierzchownego kompleksu naczyniowego, głębokiego kompleksu naczyniowego i okołotarczowych naczyń włosowatych. System obrazowania AngioVue wykorzystuje zastrzeżony algorytm SSADA do tworzenia niezwykle szczegółowych obrazów i minimalizacji czasu akwizycji skanu. Technologia Optovue Motion Correction redukuje artefakty ruchu, a Technologia Projekcji 3D znacznie poprawia jakość obrazu OCTA i umożliwia dokładny pomiar oraz interpretację obrazów OCTA [33].

W aparacie Avanti RTVue wykorzystany jest skaner z szybkością akwizycji obrazu 70000 A skanów /s charakteryzujący się następującymi parametrami: rozdzielczość osiowa w tkance wynosi 5 μm ; zakres skanowania na głębokość od 2 do 3 mm, szerokość od 2 do 12 mm; długość fali wiązki skanującej $\lambda=840 \pm 10 \text{ nm}$ [33].

Urządzenie oferuje szeroki zakres trybów skanowania dostępnych dla badacza:

1. Linia – skan jednej linii składający się z 1024 skanów A, w zakresie od 2 do 12 mm, z możliwością ustawienia kąta co 1° .
2. Cross Line – skan jednej linii składający się z 1024 skanów A x 2, skan poprzeczny w zakresie od 2 do 12 mm, z możliwością ustawienia kąta co 1° .
3. Siatka/ Grid – 5 linii pionowych i 5 linii poziomych, każda z 1024 skanów A, w zakresie od 2 do 12 mm długości i szerokością regulacji od 0 do 8 mm.
4. Raster – 21 skanów linii równoległych uśrednionych, każda linia z 1024 skanów A, w zakresie od 6 do 12 mm długości, ze strefą od 1 do 8 mm.
5. Mapa siatkówki/Retina Map – 13 linii poziomych i 13 linii pionowych o długości skanowania 6 mm i przedziale 0,5 mm oraz 8 linii poziomych i 8 linii pionowych o długości skanowania 4 mm i przedziale 0,5 mm, czyli 26 x 803 skany A i 16 x 535 skany A, wszystkie linie wyśrodkowane są w dołku środkowym.
6. 3D Retina – 141 równomiernie rozłożonych skanów B obejmujących obszar 7 x 7 mm, z fiksacją centralną (wykorzystywany głównie w badaniach związanych z niniejszą rozprawą).
7. 3D Widefield – 320 równomiernie rozłożonych skanów B obejmujących 9 mm osi y (powolna oś poprzeczna), przy czym każdy skan B ma 320 skanów A obejmujących 12 mm osi x (szybka oś poprzeczna).
8. 3D Widefield MCT – skan identyczny ze skanem szerokopółowym z wykorzystaniem technologii korekcji ruchu (Motion Correction Technology).
9. Radial Lines/Linie promieniowe – składa się z 18 linii, każda z 1024 skanów A o długości od 2 do 12 mm.

10. Enhanced HD Line/Linia wzmocniona – skan jednej linii zawierający 1024 A skany, w zakresie od 2 do 12 mm, z możliwością ustawienia kąta.

Wymienione wyżej tryby skanowania służą do badania tylnej części ciała szklistego, siatkówki oraz naczyniówki. Urządzenie dysponuje również wieloma możliwościami określania parametrów odnoszących się do tarczy nerwu wzrokowego i kompleksu komórek zwojowych.

Przy dołączeniu modułu przedniego odcinka można obrazować również rogówkę i przednią komorę oka. Dysponujemy następującymi trybami skanowania [33]:

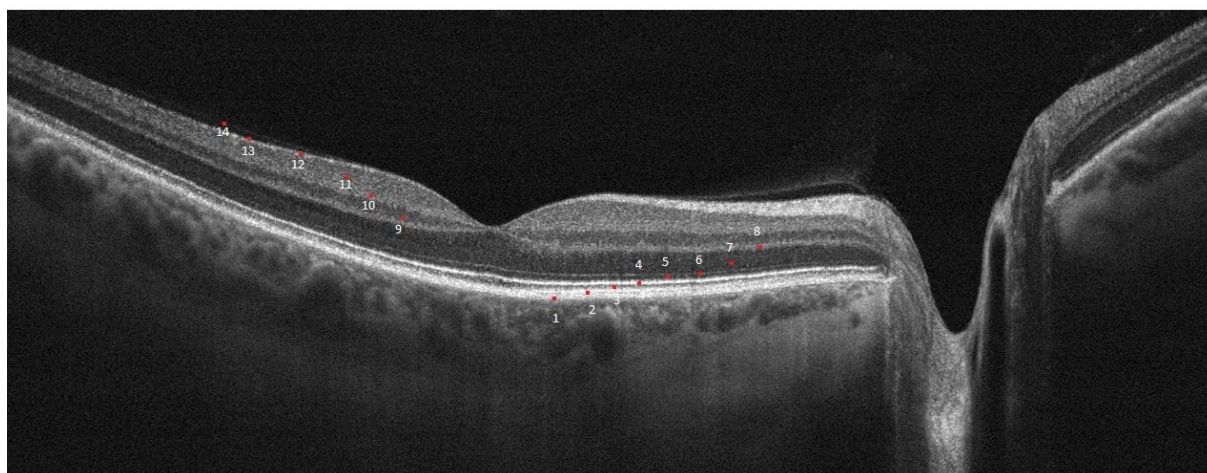
1. GCC – 933 skanów A w linii poziomej o długości 7 mm, po której skanowanych jest 15 linii pionowych – każda z 933 A skanów, o długości 7 mm.
2. ONH – składa się z 12 linii promieniowych i 13 pierścieni o średnicy od 1,3 do 4,9 mm wyśrodkowanych na tarczy nerwu wzrokowego.
3. 3D Disc – składa się z 101 równomiernie rozłożonych B skanów obejmujących 6 mm osi y, każdy złożony z 513 skanów A obejmujących 6 mm osi x, z możliwością ustawienia od 3 do 8 mm.
4. Pachymetria – składa się z 8 promieniowych linii, 1024 A skanów każda, o długości skanowania 6 mm.
5. Cornea Line – 1020 skanów A z regulowaną długością od 2 do 8 mm oraz regulowanym kątem.
6. Cornea Cross Line – 2 linie skanowania ortogonalne z regulacją długości od 2 do 8 mm i kąta.
7. Angle – 1 skan liniowy z 1024 A skanów z regulowaną długością od 2 do 6 mm i regulowanym kątem.
8. 3D Cornea – 101 linii poziomych skanów B, każdy z 513 skanów A, z zakresem skanowania od 2 do 8 mm.

1.2.3 Nomenklatura warstw zdrowej siatkówki w OCT

Zgodnie ze znormalizowaną nomenklaturą terminologii, na B-skanach pochodzących z urządzeń OCT wyróżniamy następujące warstwy siatkówki [36, 37]:

- 1 RPE (Retinal Pigment Epithelium) - nabłonek barwnikowy siatkówki z błoną Brucha,
- 2 IZ (Interdigitation Zone) – strefa kontaktu pomiędzy mikrokosmkami RPE
i zewnętrznymi segmentami fotoreceptorów,
- 3 Outer Segments of Photoreceptors - strefa zewnętrznych segmentów fotoreceptorów,
- 4 EZ (Ellipsoid Zone; Photoreceptor Integrity Zone=PIL; dawniej IS/OS Junction) –
strefa wewnętrznej części fotoreceptorów zawierająca mitochondria,
- 5 MZ (Mioid Zone) – strefa wewnętrznej części fotoreceptorów zawierająca siateczkę
wewnątrzplazmatyczną i aparat Golgiego,
- 6 ELM (External Limiting Membrane) - błona graniczna zewnętrzna,
- 7 ONL (Outer Nuclear Layer) – warstwa jądrzasta zewnętrzna,
- 8 OPL (Outer Plexiform Layer) - warstwa splotowata zewnętrzna,
- 9 INL (Inner Nuclear Layer) - warstwa jądrzasta wewnętrzna,
- 10 IPL (Inner Plexiform Layer) - warstwa splotowata wewnętrzna,
- 11 GCL (Ganglion Cell Layer) – warstwa komórek zwojowych,
- 12 RNFL (Retinal Nerve Fiber Layer) – warstwa włókien nerwowych,
- 13 ILM (Inner Limiting Membrane) – błona graniczna wewnętrzna,
- 14 PCV (Posterior Cortical Vitreous) - błona graniczna tylna ciała szklanego.

Położenie poszczególnych warstw (stref) pokazano na Ryc. 5.



Ryc. 5 Warstwy siatkówki w B-skanie OCT.

1.3. Patologie obszaru przesiatkówkowego i siatkówki oka ludzkiego

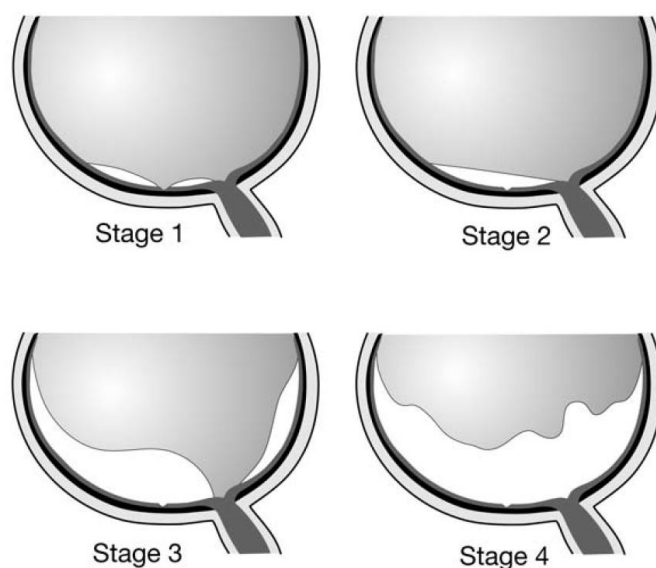
1.3.1 Związane z wiekiem upłynnienie i tylne odłączenie ciała szklistego

Reese i wsp. jako pierwszy opisał niepełne tylne odłączenie ciała szklistego (PVD), które spowodowało trakcję szkliskowo-plamkową i obniżenie ostrości widzenia. Przedstawiany stan kliniczny potwierdzony został w preparacie histologicznym [38]. Uważano wówczas, że zespół trakcji witreomakularnej był rzadkim i niezwiązanym z innymi chorobami plamkowymi schorzeniem [28].

Technika SD-OCT umożliwiła obserwację tylnej części ciała szklistego oraz obserwację zmian w tym obszarze, jakie zachodzą z wiekiem. Od urodzenia do okresu wczesnej dorosłości ciało szkliste jest typowo połączone z siatkówką. Równolegle z procesami upłynnienia (*synchysis*) i zapadnięcia się (*syneresis*) ciała szklistego następuje osłabienie przylegania w obrębie interfejsu szkliskowo-siatkówkowego między korą ciała szklistego i wewnętrzną błoną graniczną siatkówki [2]. Procesy te ostatecznie prowadzą do wysiękowego, tylnego odłączenia ciała szklistego. Zauważono, że PVD występuje u 50% populacji w wieku 50 lat, a prawie u wszystkich badanych w wieku 80 i więcej lat [3].

Wyróżnia się 4 stadia rozwoju PVD [39, 40] (Ryc. 6):

- Stadium 1 – charakteryzuje się okołodołkowym odłączeniem szkliski, która pozostaje w kontakcie z siatkówką w dołku, na średnim obwodzie i przy tarczy n. II.
- Stadium 2 – w którym dochodzi do odłączenia w okolicy dołka, z kontaktem na średnim obwodzie i przy tarczy n. II.
- Stadium 3 – oddzielenie jest obecne na średnim obwodzie siatkówki, a kontakt przy tarczy n. II zachowany.
- Stadium 4 – ciało szkliste jest całkowicie odłączone od siatkówki bez anatomicznych zmian w siatkówce.



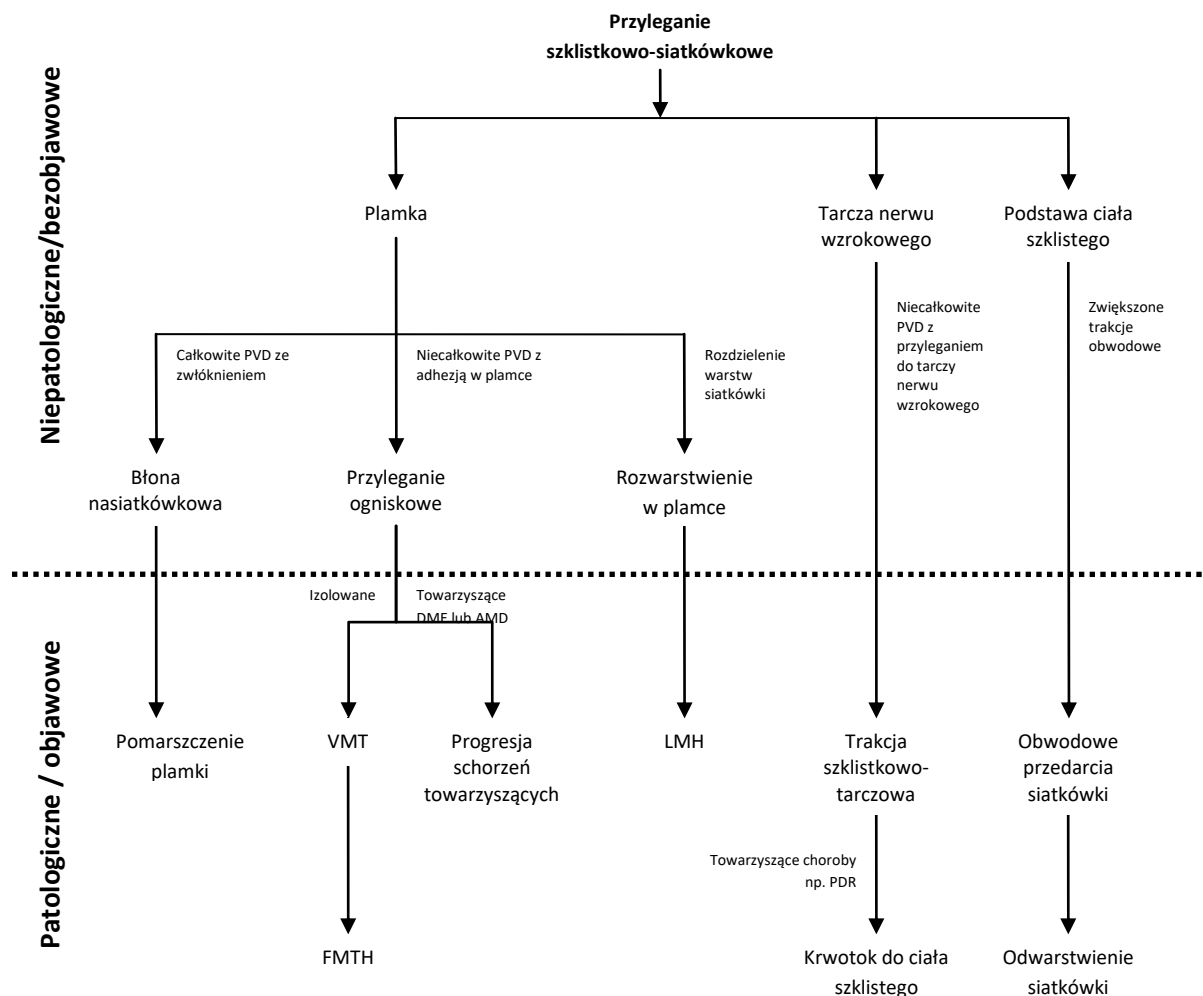
Ryc. 6 Schematyczna ilustracja etapów tylnego odwarstwienia ciała szklanego [39].

U większości pacjentów, wśród których niektórzy mogą zgłaszać widzenie mętów, odłączanie ciała szklanego zachodzi bez przeszkód. Jeśli natomiast osłabienie adhezji szkliskowo-siatkówekowej jest zbyt małe, dochodzi do patologicznego odłączenia ciała szklanego [12]. Analiza procesu odłączania obserwowana za pomocą skanów OCT doprowadziła do opracowania schematycznego diagramu (Ryc. 7) różnych możliwych konsekwencji anomального PVD [41, 42].

Patologiczne PVD może wystąpić w miejscach najsilniejszego przylegania, czyli w okolicy:

- plamki,
- tarczy n. II,
- podstawy ciała szklanego.

Jeżeli wystąpi w okolicy podstawy ciała szklanego, może powodować przedarcia siatkówki i w ich następstwie jej odwarstwienie. W obrębie tarczy nerwu wzrokowego może prowadzić do adhezji i trakcji szkliskowo-tarczowej [43]. Taki stan, szczególnie u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą, może powodować neowaskularyzację na tarczy n. II i krwotok do komory ciała szklanego [44].



Ryc. 7 Schemat przedstawiający możliwe następstwa patologicznego PVD zaadoptowano z [42].

Ogniskowa adhezja szklistkowo-plamkowa (VMA) powstaje, gdy okołodołkowemu przyleganiu kory ciała szklanego towarzyszy jej odłączenie od otaczającej ten obszar siatkówki. Taki stan jest najczęściej bezobjawowy oraz nie towarzyszą mu zmiany w morfologii siatkówki. Asymptomatyczne VMA nie jest wskazaniem do podejmowania decyzji terapeutycznych, ale uznawane jest za jedną z faz tylnego odłączania się ciała szklanego (PVD). Czasami jednak VMA prowadzi do VMT. Ma to miejsce, gdy siły przylegania są dostatecznie duże, by spowodować zmiany w architekturze plamki. VMT jest zmianą patologiczną dającą metamorfozę, pogorszenie ostrości widzenia zarówno do dali jak i bliży [45].

Patologiczne PVD może prowadzić do VMT lub otworu w plamce, natomiast przy współistniejących schorzeniach takich jak zwyrodnienie plamki związane z wiekiem lub

cukrzycowy obrzęk plamki powodować może pogorszenie stanu siatkówki [42]. Płaszczyznowe VMA, określane w OCT powyżej 1500 μ m, jest uważane za przyczynę *vitreoschisis* lub *retinoschisis*. W rozwarstwieniu ciała szklanego dochodzi do pozostawienia resztek ciała szklanego na powierzchni ILM, a to stanowi rusztowanie do powstania ERM. Rozwarstwienie siatkówki może powodować powstanie otworów warstwowych w plamce [42].

1.3.2. Przykłady ilustracyjne zmian patologicznych z wykorzystaniem B-skanu

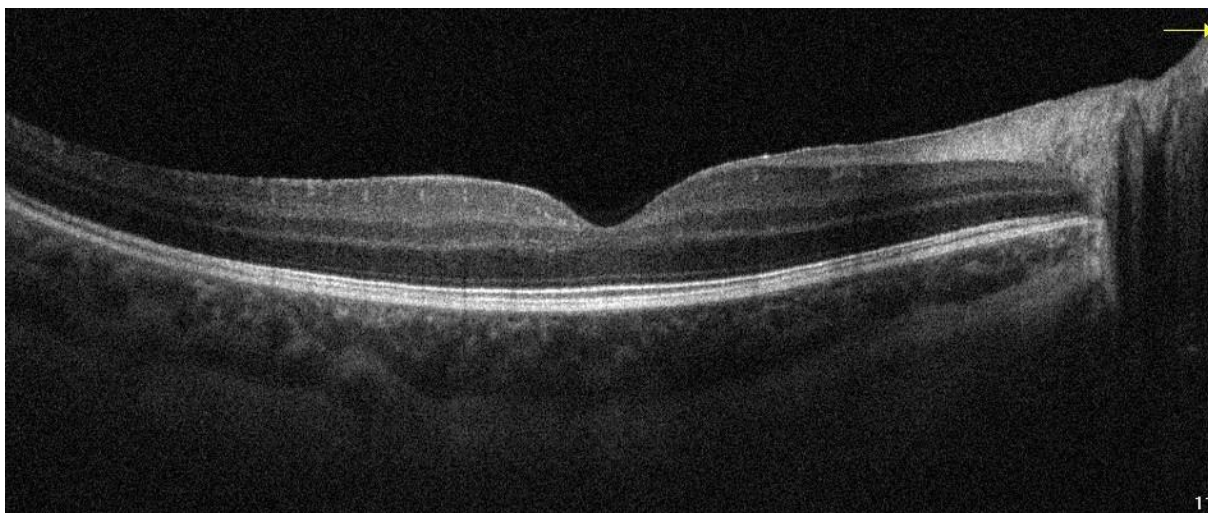
W tym rozdziale przedstawiono wybrane obrazy B skanów uzyskanych w trakcie badania pacjentów z wykorzystaniem urządzenia Optovue RTVue XR OCT Avanti podczas przygotowania bazy danych do potrzeb niniejszej pracy.

Skany widoczne na Ryc. 8 – 26 wykonano wykorzystując tryb skanowania typu Raster, w którym otrzymuje się 21 uśrednionych skanów równoległych. Charakteryzują się one dobrą jakością obrazu z powodu wielokrotnej akwizycji w tym samym miejscu, co z uwagi na charakter szumu występującego w aparacie OCT pozwala na jego eliminację.

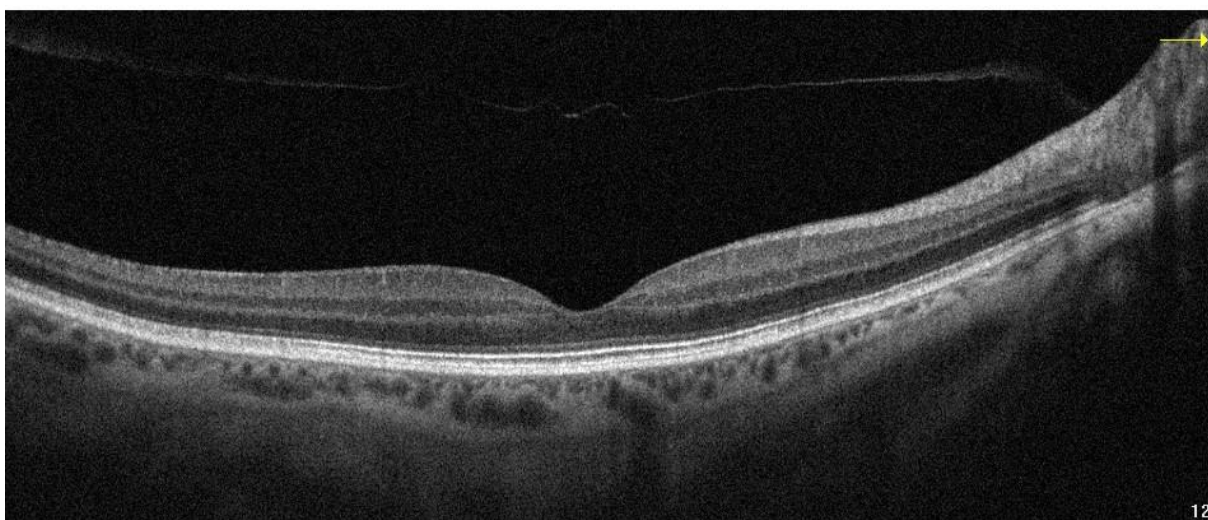
W wykonanych badaniach uzyskano skany OCT przedstawiające zarówno prawidłowe przyleganie szkliskowo-siatkówkowe z fizjologicznym zarysem dołka i prawidłową morfologią siatkówki (Ryc. 8 – 10), jak i skany obrazujące poszczególne etapy patologicznego PVD (Ryc. 11 – 26).

Wśród stanów patologicznych można wyróżnić:

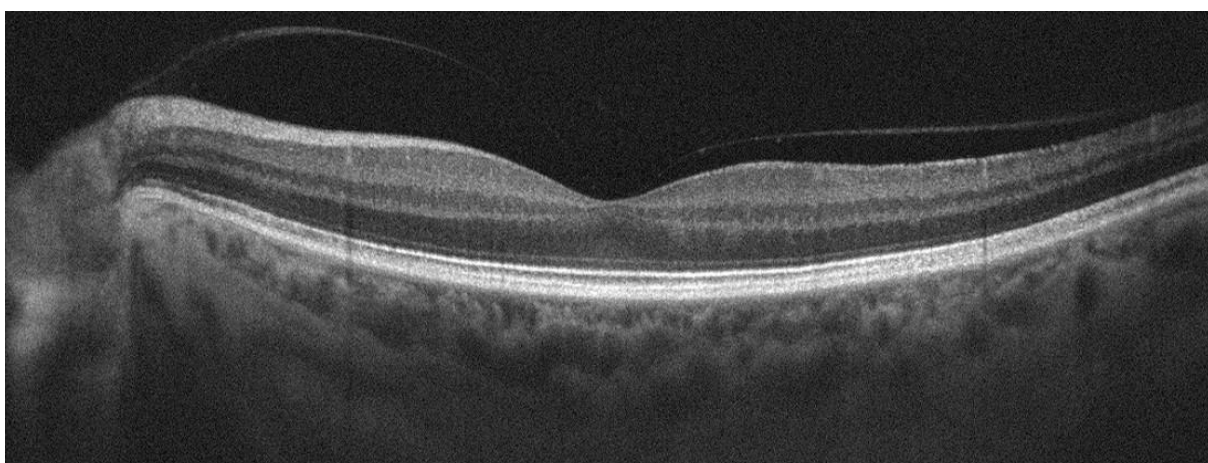
- VMT ze zniekształconym konturem dołka i cystami śródsiatkówkowymi,
- VMT z przerwana ciągłością warstw wewnętrznych i/lub zewnętrznych,
- VMT z otworem pełnościennym,
- błonę nasiatkówkową, która może współistnieć lub nie z innymi patologiami wywołanymi trakcją szkliskowo-siatkówkową,
- towarzyszący błonie nasiatkówkowej „macular pucker” lub otwór rzekomy.



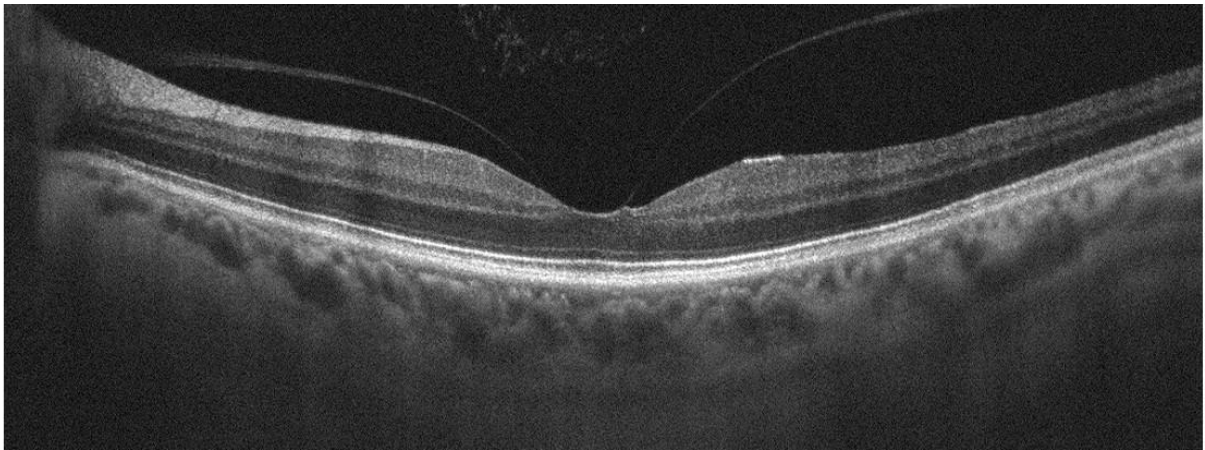
Ryc. 8 Skan przedstawiający prawidłowe przyleganie szkliskowo-siatkówkowe, fizjologiczny zarys dolka i prawidłowe warstwy siatkówki.



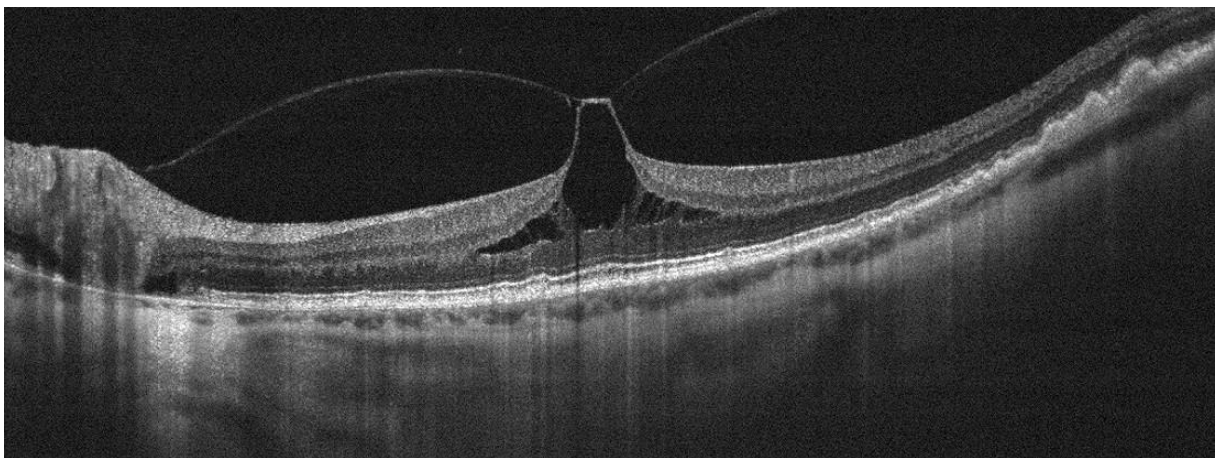
Ryc. 9 Skan obrazujący niepatologiczne PVD, prawidłowy dołek i warstwy siatkówki.



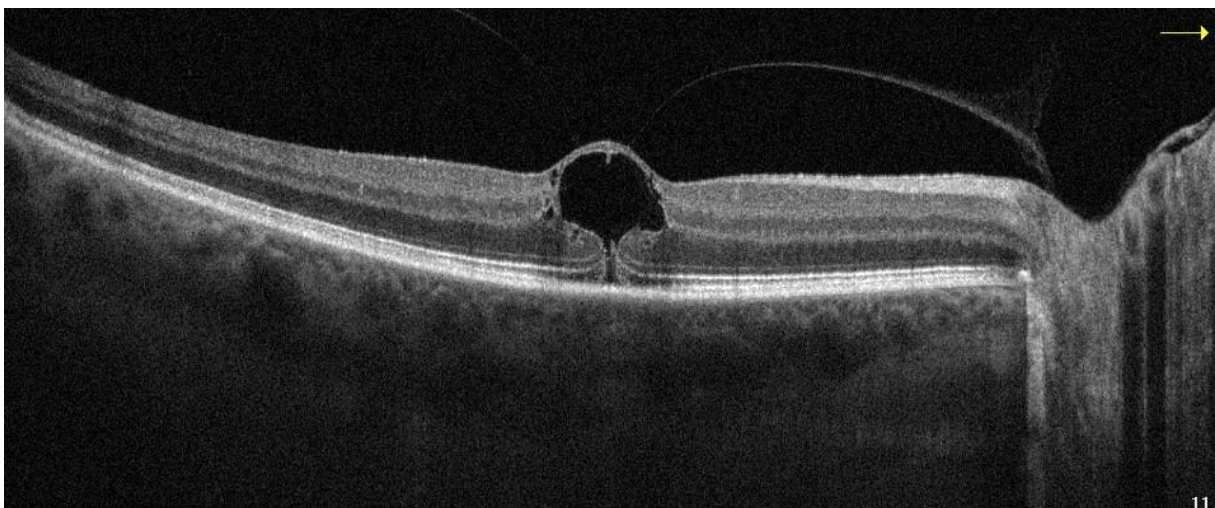
Ryc. 10 Skan przedstawiający ogniskowe VMT z normalnym zarysem dolka i prawidłową morfologią siatkówki.



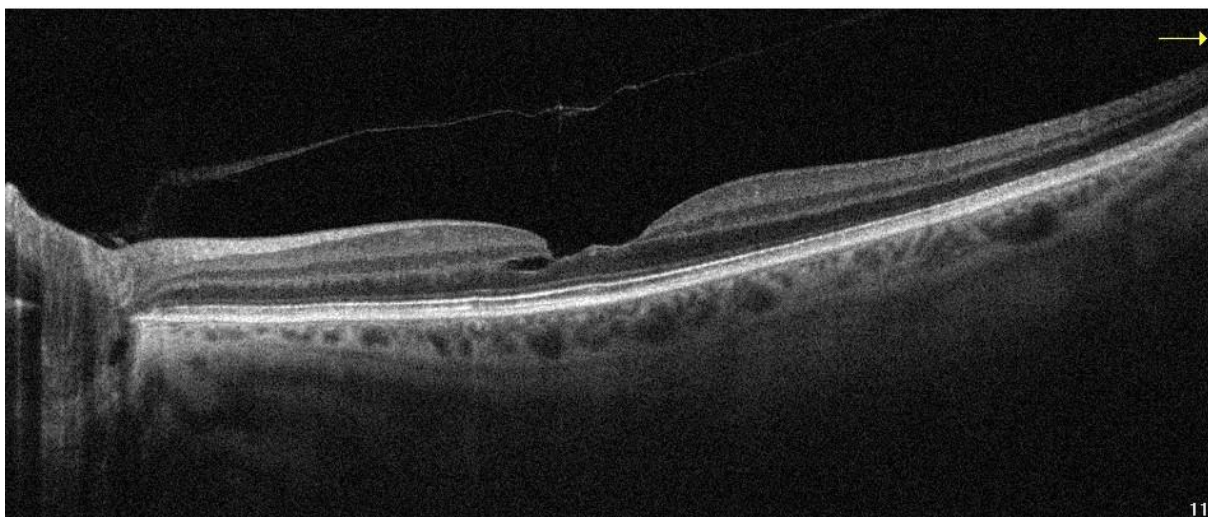
Ryc. 11 Skan - ogniskowe VMT z niewielkim zniekształceniem konturu dolka.



Ryc. 12 Skan - obraz ogniskowego VMT ze zniekształceniem zarysu dolka i cystami śródsiatkówkowymi.



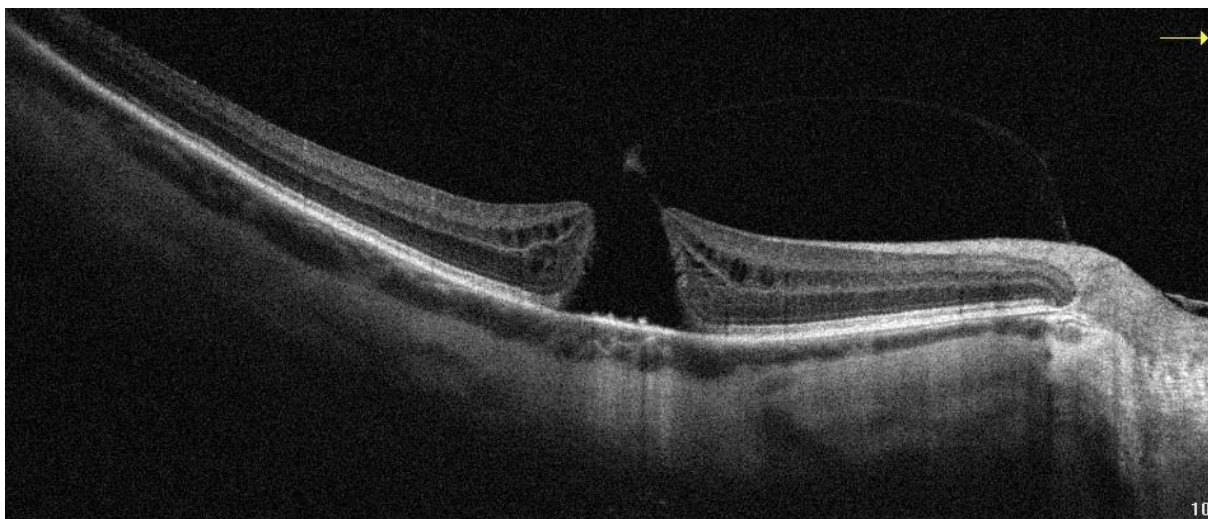
Ryc. 13 Skan - ogniskowe VMT ze zniekształceniem zarysu dolka i cystami śródsiatkówkowymi oraz z przerwanyymi warstwami wewnętrznymi i zewnętrznymi siatkówki i z zachowaną ciągłością RPE.



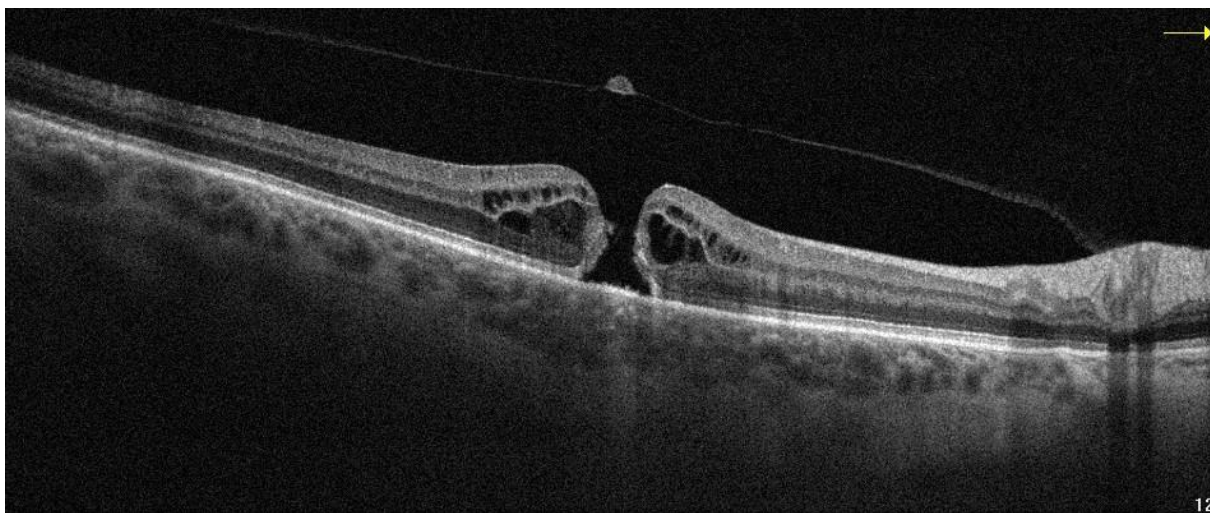
Ryc. 14 Skan przedstawiający otwór warstwowy z przerwanyymi warstwami wewnętrznymi siatkówki i zachowaną ciągłością warstw zewnętrznych i RPE, z PVD.



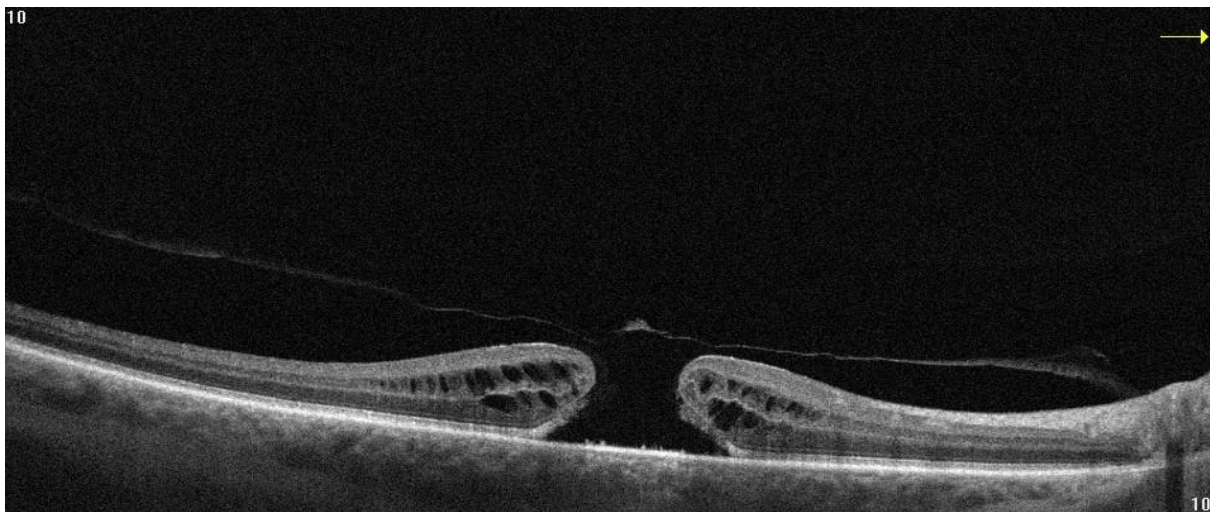
Ryc. 15 Skan przedstawiający średni FTMH (324 μm) z ogniskowym VMT z wieczkiem, z licznymi cystami śródsiatkówkowymi.



Ryc. 16 Skan ilustrujący duży FTMH (687 μm) z ogniskowym VMT z wieczkiem.

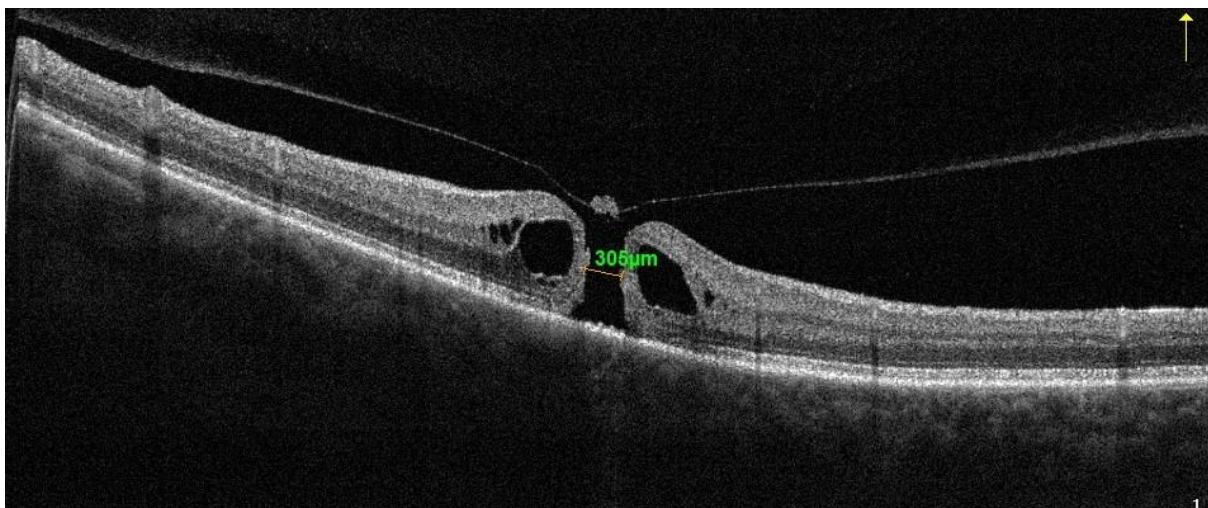


Ryc. 17 Skan przedstawiający średni FTMH (266 μm) z odłączonym wieczkiem bez VMT.

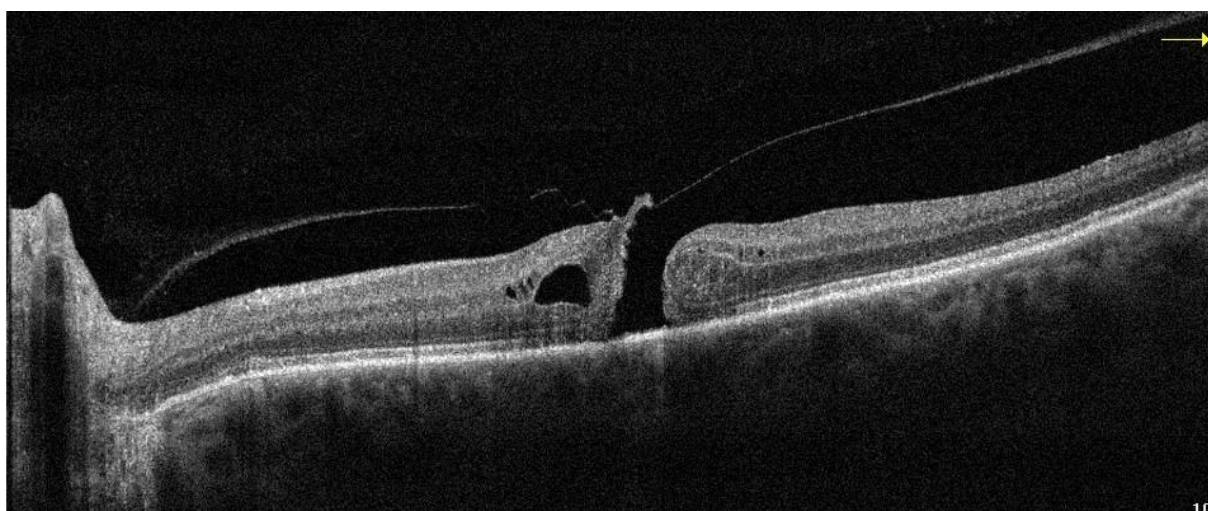


Ryc. 18 Skan obrazujący duży FTMH (589 μm) z odłączonym wieczkiem bez VMT.

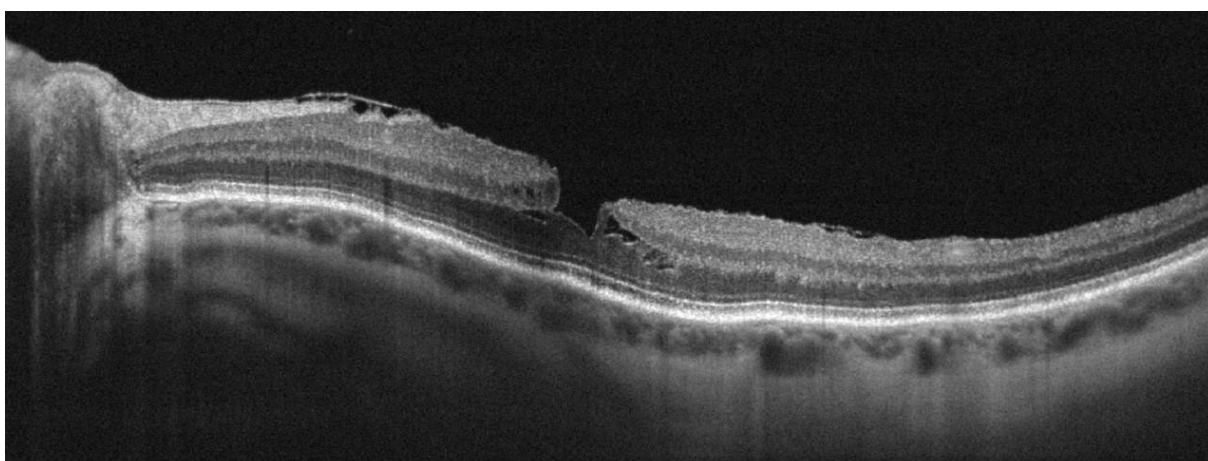
Skany na Ryc. 19 i Ryc. 20 zostały uzyskane w badaniu tego samego oka. Skan na Ryc. 19 wykonano pod kątem 90° do skanu na Ryc. 20, co dało możliwość ustalenia, że wieczko nie zostało całkowicie odłączone od brzegu otworu.



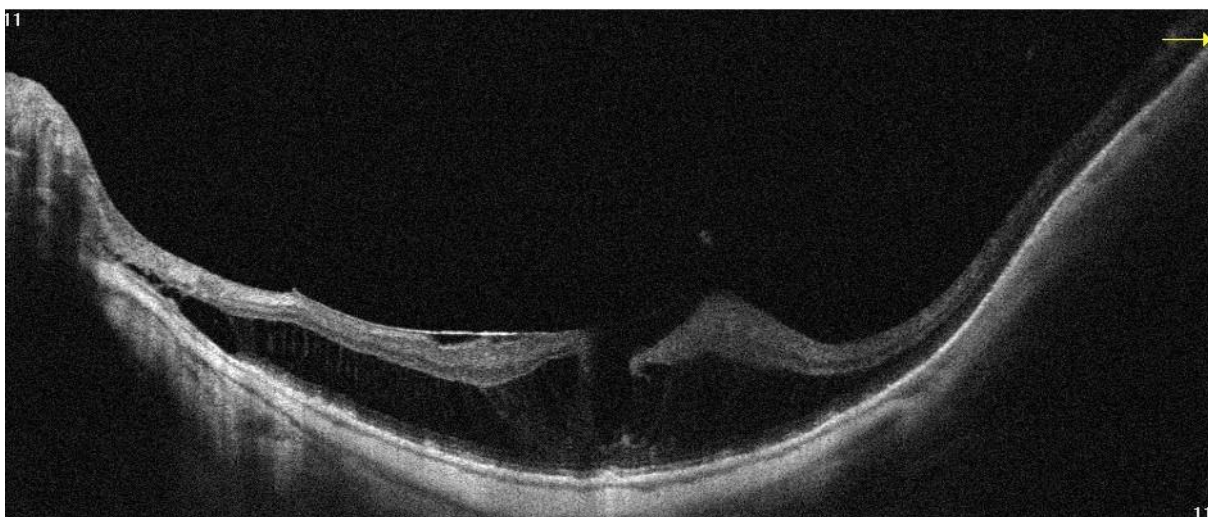
Ryc. 19 Skan pokazujący FTMH z odłączonym VMT.



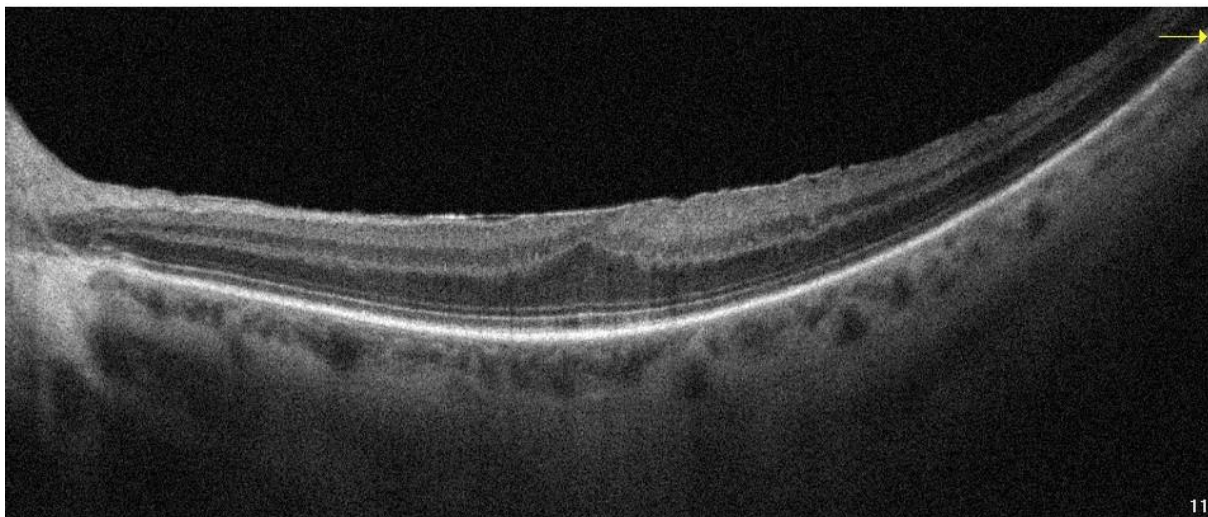
Ryc. 20 Skan prostopadły do skanu na ryc. 1.19 pokazujący FTMH z ogniskowym VMA i nieoderwanym wieczkiem.



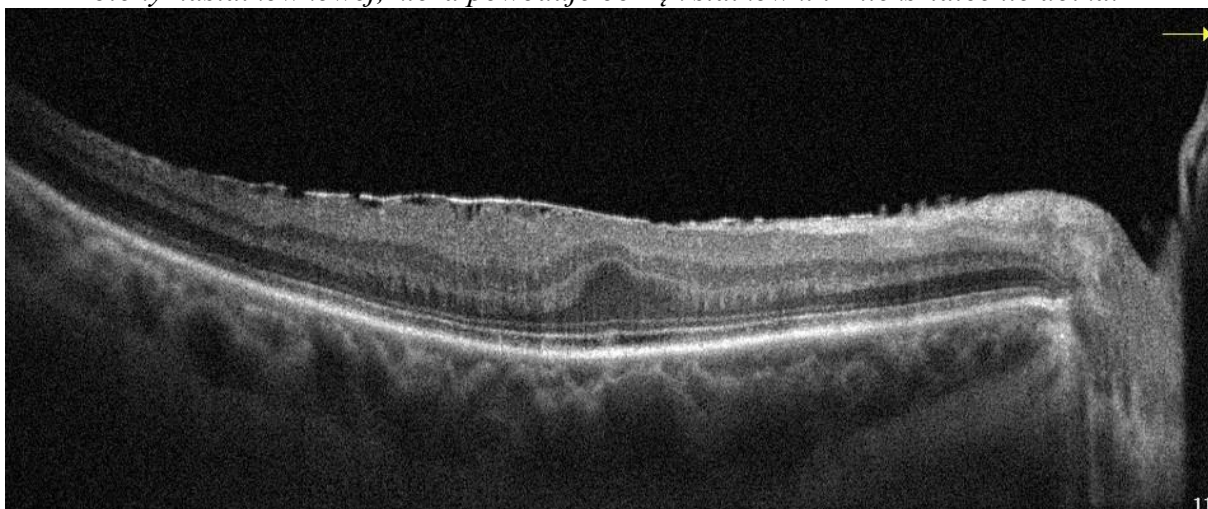
Ryc. 21 Skan przedstawiający pogrubienie plamki z rozwarstwieniem siatkówki i towarzyszącą błoną nasiatkówkową.



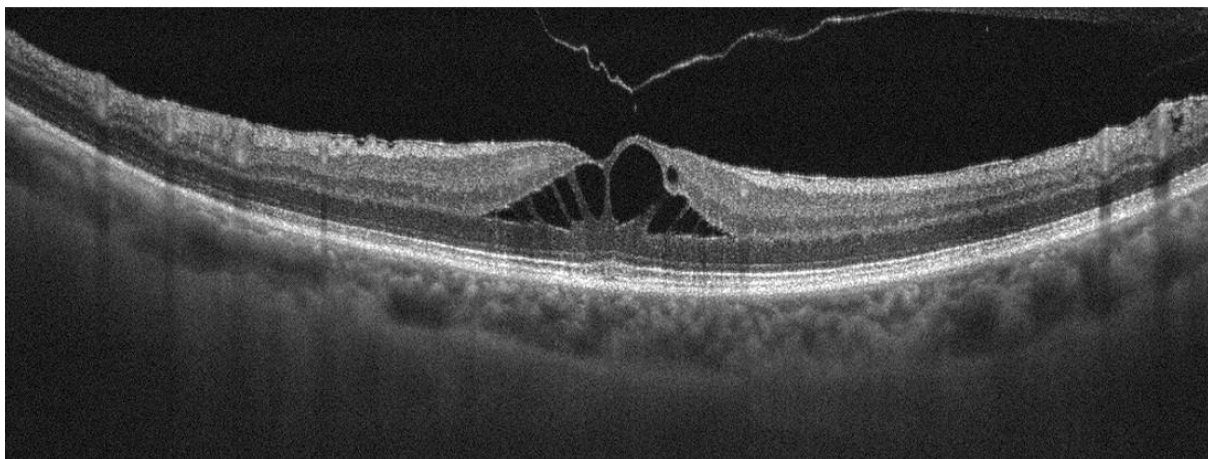
Ryc. 22 Skan obrazujący VMT z towarzyszącą ERM i rozwarstwieniem siatkówki w wysokiej krótkowzroczności.



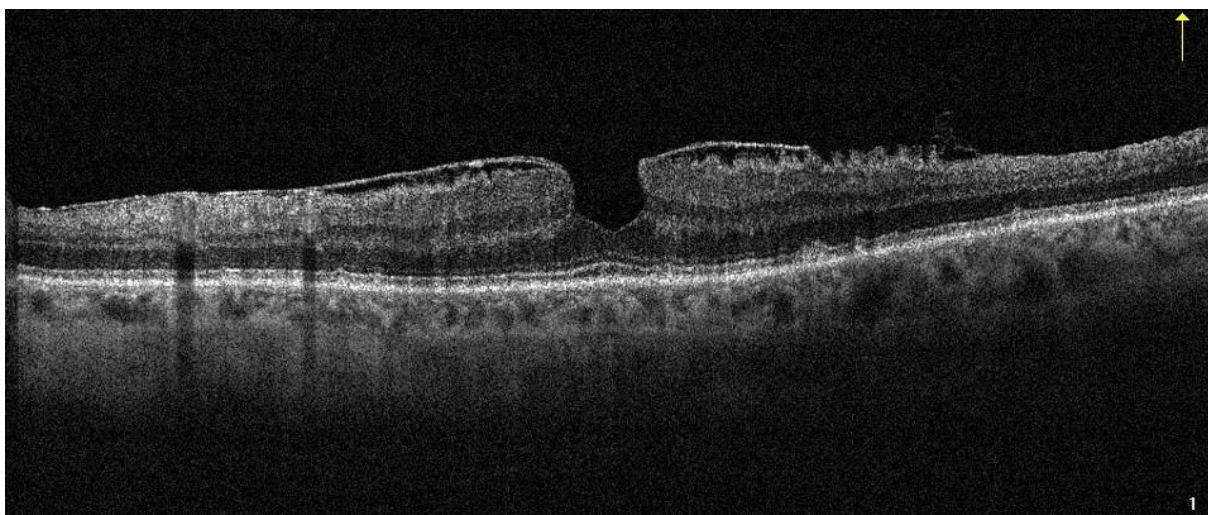
Ryc. 23 Skan przedstawiający makulopatię celofanową, w początkowym stadium rozwoju błony nasiatkówkowej, która powoduje obrzęk siatkówki i zniekształcenie dolka.



Ryc. 24 Skan obrazujący “macular pucker” - bardziej zaawansowane stadium błony nasiatkówkowej, w którym dochodzi do pomarszczenia siatkówki. Daje to pacjentowi subiektywne dolegliwości w postaci obniżenia ostrości widzenia i metamorfopsji.



Ryc. 25 Skan – “macular pucker” – błonie nasiatkówkowej towarzyszy VMT, z licznymi cystami śródsiatkówkowymi.



Ryc. 26 Skan przedstawiający otwór rzekomy, w którym plamka pokryta jest błoną nasiatkówkową z centralnie umieszczonym otworem nad dolkiem. W badaniu za pomocą oftalmoskopu bądź szkła Volka pojawia się jako małe okrągłe lub owale okienko, i dlatego może być pomyłone z FTMH.

1.4 Aktualne metody oceny zmian patologicznych w obszarze przedsiatkówkowym

1.4.1. Klasyfikacje patologii według The International Vitreomacular Traction Study Group

Historyczne znaczenie ma obecnie klasyfikacja zaproponowana przez kanadyjsko-amerykańskiego badacza Johna D. M. Gassa, który na podstawie bardzo skrupulatnego badania biomikroskopowego wodrębnił 4 stadia powstawania otworu w plamce z towarzyszącymi im objawami klinicznymi [46, 47].

Wprowadzenie badania OCT do codziennej praktyki klinicznej znacznie wzbogaciło wiedzę na temat patogenezы i przebiegu zmian w obszarze interfejsu szklistkowo-siatkówkowego. W związku z tym powołany został zespół ekspertów - International Vitreomacular Traction Study (IVTS) Group, który opracował system klasyfikacji schorzeń pogranicza szklistkowo-siatkówkowego - The International Vitreomacular Traction Study Classification System for Vitreomacular Adhesion, Traction, and Macular Hole [48].

W klasyfikacji zostały zdefiniowane następujące pojęcia:

- adhezja szklistkowo-plamkowa (VMA - Vitreomacular Adhesion),
- trakcja szklistkowo-plamkowa (VMT - Vitreomacular Traction),
- pełnościenny otwór w plamce (FTMH - Full-Thickness Macular Hole),
- warstwowy otwór w plamce (LMH - Lamellar Macular Hole),
- otwór rzekomy – Macular Pseudohole.
-

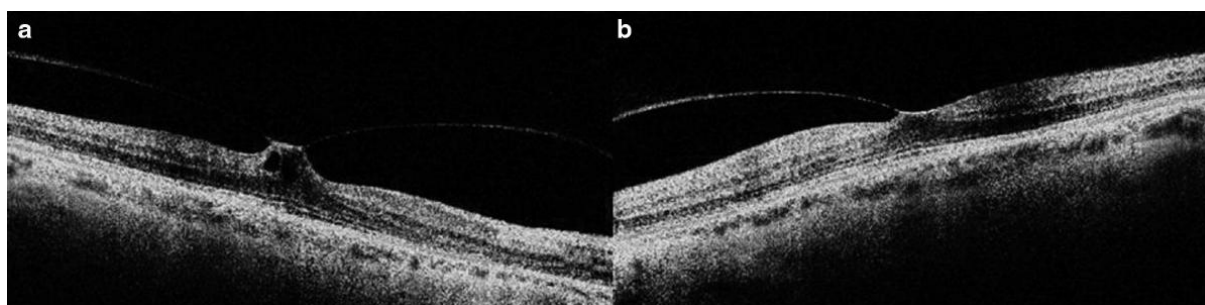
Klasyfikacja i podklasyfikacja patologii VRI, na podstawie badania IVTS (*International Vitreomacular Traction Study*) wg Dukera i wsp. znajduje się w Tabeli 1.

Inna klasyfikacja opiera się na cechach morfologicznych, które można określić na skanach OCT, i wyróżnia 2 wzory witreadhezji [49]:

- Typu „V” – trwała adhezja ciała szklistego z dołkiem towarzyszącą okołodołkowemu odłączeniu w kształcie V (Ryc. 27a),
- Typu „J” – niekompletne PVD z przetrwałym połączeniem od nosa i skroniowym odłączeniem (Ryc. 27b).

Tabela 1 Klasyfikacja i podklasyfikacja patologii VRI na podstawie badania IVTS (International Vitreomacular Traction Study) wg Dukera i wsp. [48]

Klasyfikacja	Podklasyfikacja
Adhezja szklistkowo-plamkowa (VMA)	• Wielkość: ➤ Ogniskowa ($\leq 1500 \mu\text{m}$) ➤ Rozległa ($> 1500 \mu\text{m}$) • Samoistniejąca lub współistniejąca
Trakcja szklistkowo-plamkowa (VMT)	• Wielkość: ➤ Ogniskowa ($\leq 1500 \mu\text{m}$) ➤ Rozległa ($> 1500 \mu\text{m}$) • Samoistniejąca lub współistniejąca
Pełnościenny otwór w plamce (FTMH)	• Wielkość: ➤ mały ($\leq 250 \mu\text{m}$) ➤ średni ($> 250 \mu\text{m}$ do $\leq 400 \mu\text{m}$) ➤ duży ($> 400 \mu\text{m}$) • Status szklistki: trakcja obecna lub brak trakcji • Przyczyna: pierwotna lub wtórna



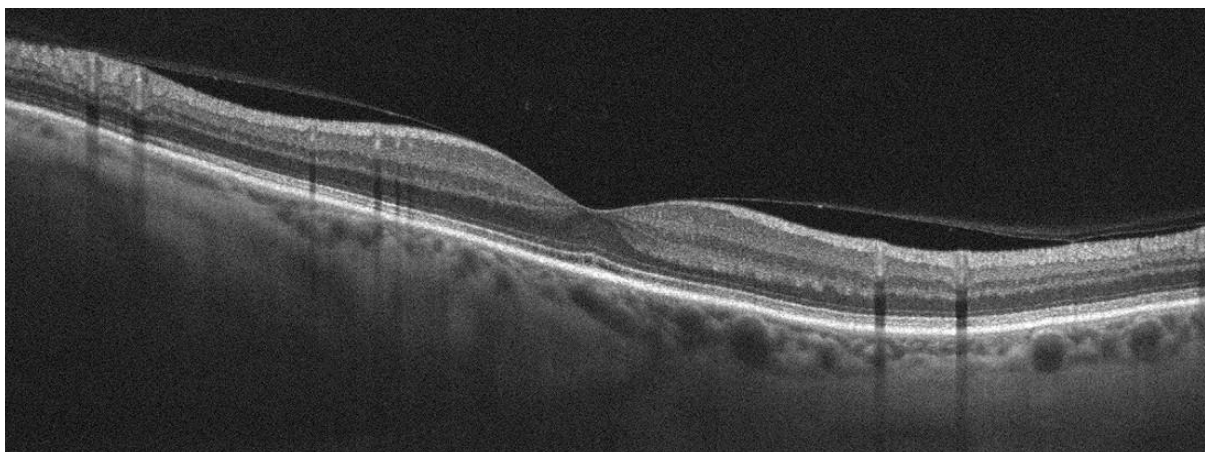
Ryc. 27 Dwa typy adhezji witreomakularnej w VMT: a) typ „V” i b) typ „J” [49]

Najnowsze badania z zakresu analizy VMT były podstawą do zaproponowania klasyfikacji ogniskowego VMT opartej na wyodrębnionych cechach morfologicznych, którą nazwano klasyfikacją WISPERR [50] (Tabela 2).

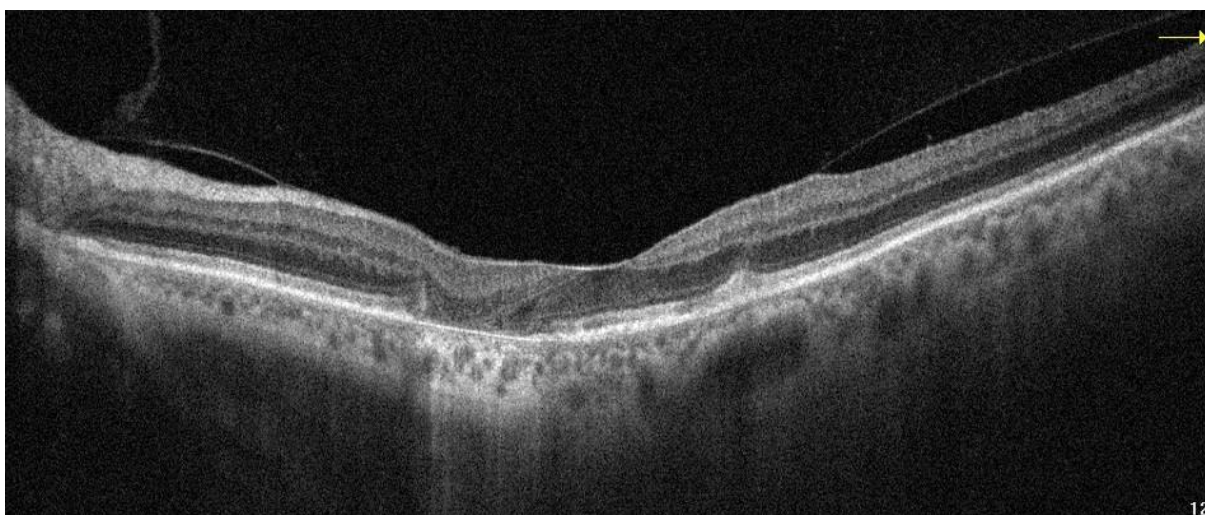
Tabela 2 Klasyfikacja WISPERR

	Cecha	Opis
W	Szerokość połączenia Width of attachment	Pomiar w μm najdłuższej adhezji w dołku
I	VMI Vitreomacular Interface	(0) Brak (1) Pogrubiała ILM bez ERM (2) ERM (3) ERM w obrębie 1-mm ETDRS lub przylegające VMT
S	Kształt Foveal Shape	(0) Normalny (1) Nienormalny (np. asymetryczny lub płaski) (2) Odwrócony
P	Nabłonek barwnikowy w 1-mm ETDRS Pigment epithelium	(0) Nieobecne nieprawidłowości (1) Stwierdzone nieprawidłowości
E	Centralna grubość siatkówki Elevation of retinal surface	Mierzona w μm
R	Siatkówka wewnętrzna ze zmianami w centralnych 3 mm Inner Retina	(0) Brak (1) Cysty lub szczelina
R	Siatkówka zewnętrzna ze zmianami w centralnych 3 mm Outer Retina	(0) Brak (1) SRF z separacją fotoreceptorów i RPE (2) Uszkodzenie fotoreceptorów w μm (3) FTMH, wymiar MH w μm

VMA – adhezja szkliskowo-plamkowa jest to stan, w którym występuje okołodołkowe odłączenie kory ciała szklistego od siatkówki, połączenie szkliskowo-plamkowe w promieniu 3 mm od środka dołka o prawidłowej morfologii. Ze względu na rozmiar dzieli się na ogniskowe ($\leq 1500\mu\text{m}$) i szerokie ($> 1500 \mu\text{m}$), a ze względu na współistnienie innych zmian siatkówki na izolowane (Ryc. 28) i towarzyszące (Ryc. 29) [48].

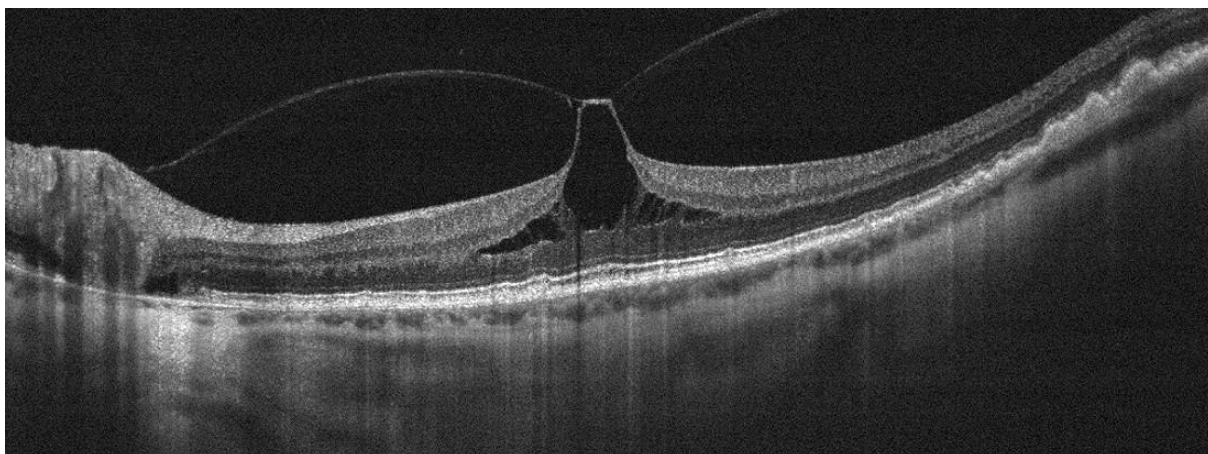


Ryc. 28 Skan 1 VMA – ogniskowe, izolowane.

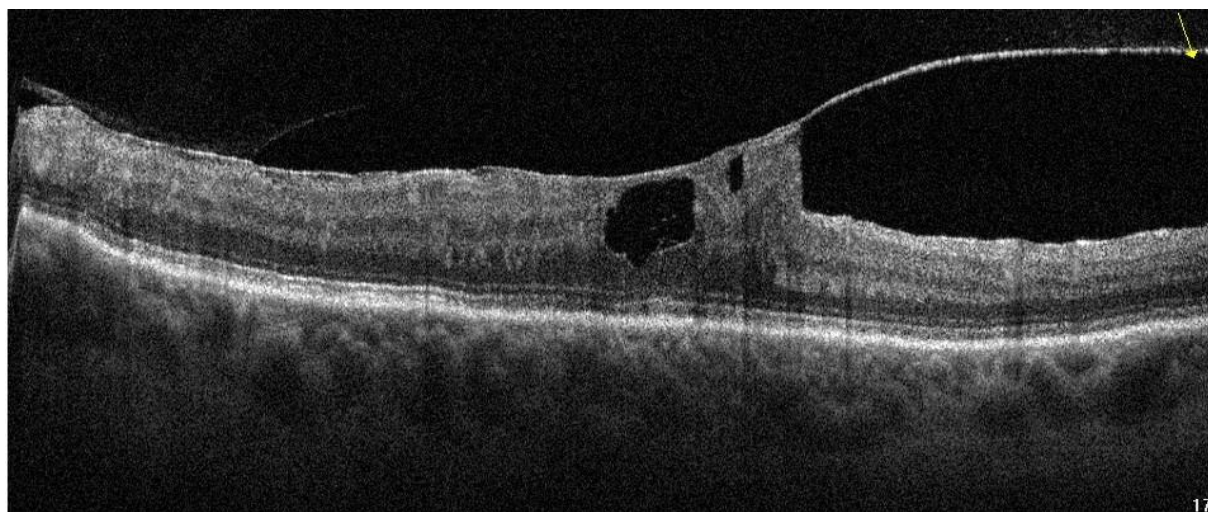


Ryc. 29 Skan 2 – VMA szerokie, towarzyszące zanikowi geograficznemu w AMD.

VMT – trakcja szklistkowo-plamkowa to stan, w którym połączeniu ciała szklistego z siatkówką w promieniu 3 mm od środka dołka towarzyszą zmiany w jego morfologii, takie jak zniekształcenie powierzchni dołka, zmiany wewnątrzsiatkówkowe, uniesienie dołka bez pełnościennego przerwania wszystkich warstw siatkówki. VMT dzielimy podobnie jak VMA na ogniskowe i szerokie oraz na izolowane (Ryc. 30) i towarzyszące (Ryc. 31) [48, 51].

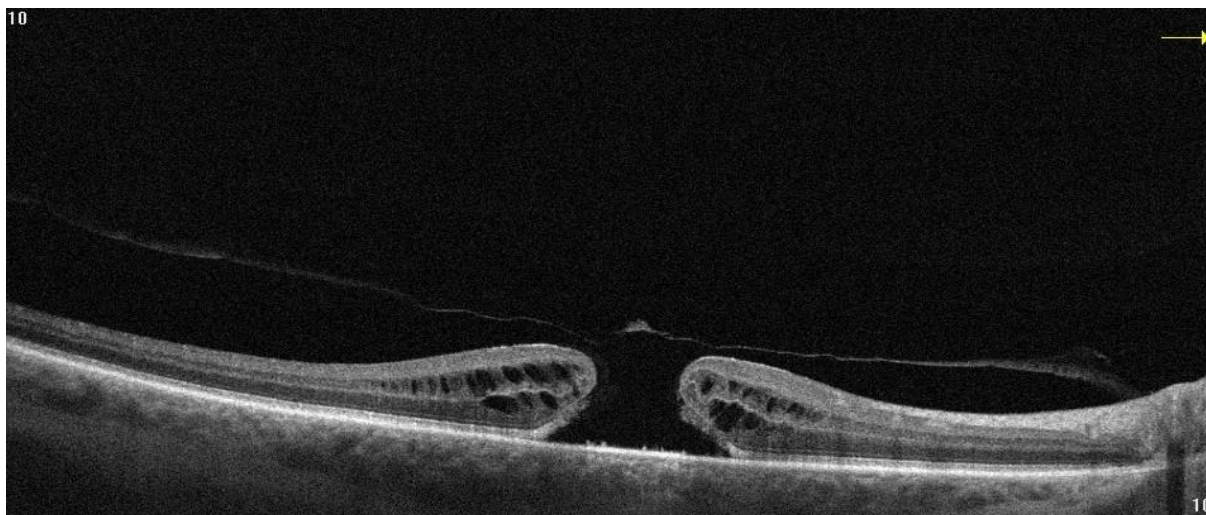


Ryc. 30 Skan 3 – ogniskowe VMT.



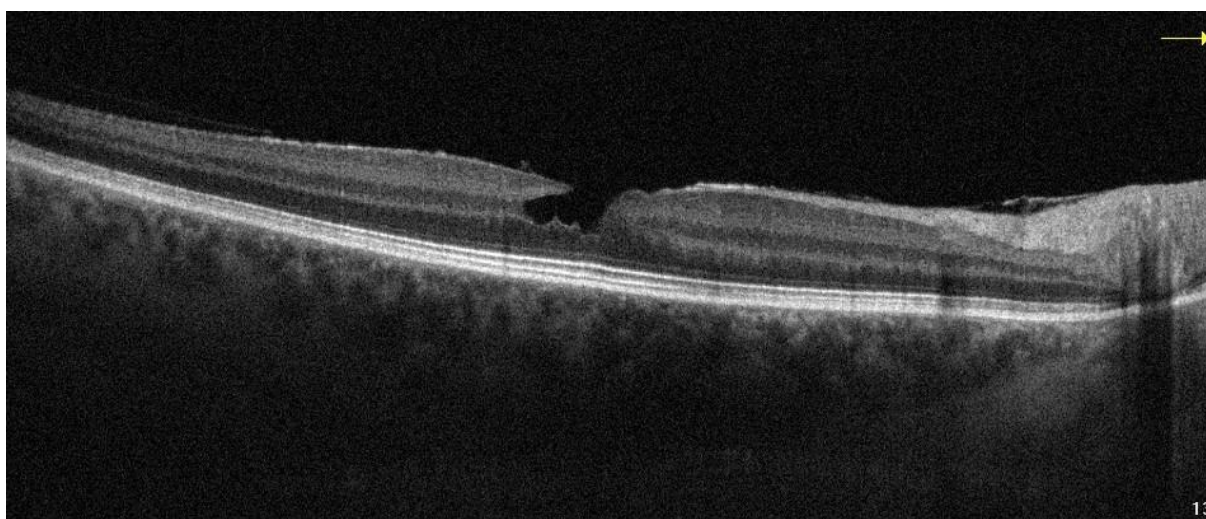
Ryc. 31 Skan 4 – VMT szerokie, z towarzyszącą ERM.

FTMH – pełnościenny otwór w plamce to uszkodzenie dołka pełnej grubości obejmujące przerwanie wszystkich warstw siatkówki od ILM do RPE. Dzieli się na mały ($\leq 250 \mu\text{m}$), średni ($> 250 \mu\text{m}$ do $\leq 400 \mu\text{m}$) i duży ($> 400 \mu\text{m}$) (Ryc. 32) z towarzyszącym lub nietowarzyszącym VMT. Rozmiar otworu to mierzona w poprzek odległość w najwęższym punkcie otworu. Pierwotny otwór powstaje na podłożu VMT, natomiast wtórny jest wynikiem innych schorzeń siatkówki lub urazu przy braku VMT [48, 51].



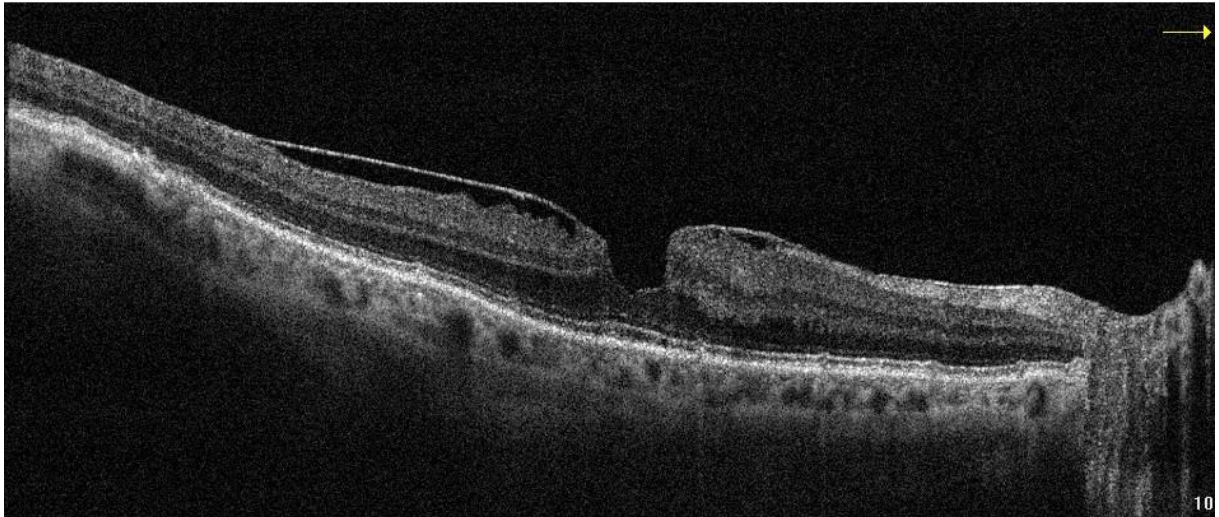
Ryc. 32 Skan 5 – FTMH – duży, pierwotny.

LHM – warstwowy otwór w plamce charakteryzuje się nieregularnym zarysem dołka. Uszkodzeniu może towarzyszyć utrata bądź brak utraty tkanki siatkówki, wewnątrzsiatkówkowe rozszczepienie typowo pomiędzy warstwami jądrazastą zewnętrzną i spłotową zewnętrzną. Otwór warstwowy charakteryzuje również nienaruszona warstwa fotoreceptorów (Ryc. 33) [48, 51].



Ryc. 33 Skan 6 – Otwór warstwowy.

Macular pseudohole – otwór rzekomy to stan, w którym brzegi dołka są wgłębione lub uniesione, towarzyszy mu błona nasiatkówkowa, stwierdzana jest prawie normalna grubość siatkówki w dołku i brak utraty tkanki siatkówki (Ryc. 34) [48, 51].



Ryc. 34 Skan7 – Macular pseudohole.

Obowiązująca obecnie klasyfikacja IVTS Group, która powstała na podstawie dokładnych obserwacji danych uzyskanych z OCT, jest rozszerzeniem i uzupełnieniem stosowanej wcześniej klasyfikacji wg Gassa. Analogię przedstawia Tabela 3 [48, 51].

Tabela 3 IVTS Group [51]

Stadia pełnościennego otworu w plamce wg Gassa	Klasyfikacja IVTS Group
Stopień 0	VMA
Stopień 1: otwór zagrażający	VMT
Stopień 2: mały otwór	Mały lub średni FTMH z VMT
Stopień 3: duży otwór	Średni lub duży FTMH z VMT
Stopień 4: duży otwór z PVD	Mały, Średni lub duży FTMH bez VMT

1.4.2 Problemy pomiaru i wizualizacji zmian interfejsu szklistkowo-plamkowego

Dotychczas tylko niewiele badań skupiało się na ilościowej analizie zmian powierzchni siatkówki wywołanych przez nieprawidłowości nasiatkówkowe.

W piśmiennictwie dotyczącym tego zagadnienia można znaleźć badania, w których pośrednio oceniano zmiany powierzchni siatkówki (ERM) poprzez pomiar przemieszczenia dużych naczyń krwionośnych na siatkówce, prowadzone przez innych badaczy na klasycznych zdjęciach dna oka [52, 53] uzyskiwanych za pomocą fundus kamery. Pośredni

pomiar przez analizę przemieszczenia naczyń charakteryzował się małą dokładnością, co stanowiło podstawowe ograniczenie we wszystkich wymienionych pracach.

Podobne rozwiązanie bazujące na obrazie fundoskopowym, ale uzyskanym z wykorzystaniem urządzenia OCT, znalazło zastosowanie w pracy Kim i wsp. [54]. Autorzy podjęli próbę oceny ilościowej przemieszczenia małych naczyń włóściowych plamki na zdjęciach dna oka w podczerwieni.

Pomimo zainteresowania jakie ten problem wzbudza, brak nadal badań nieprawidłowości nasiatkówkowych i zmian powierzchni siatkówki za pomocą analizy ilościowej opartej na automatycznej segmentacji serii obrazów uzyskanych za pomocą badania OCT (wielu B-skanach). Do takiej analizy ilościowej wymagana jest wstępna segmentacja warstw siatkówki i zmian patologicznych. W literaturze istnieje wiele doniesień na temat metod segmentacji warstw siatkówki, uwzględniające różne podejścia [34], np. analizę jasności obrazu [55], technikę aktywnych konturów [56, 57], rozpoznawanie wzorców [58], teorię grafów [59, 60], metodę grupowania [61, 62].

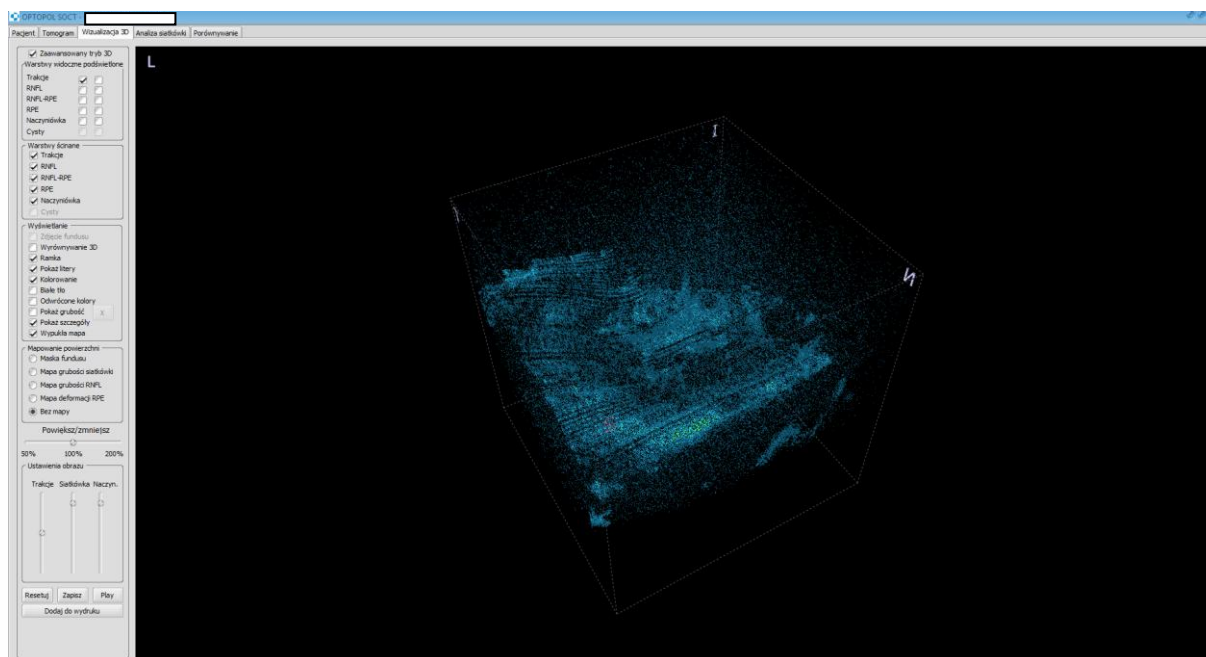
Automatyczna segmentacja warstw siatkówki na obrazach OCT wymaga pokonania wielu problemów, takich jak szum spekulowy, nierównomierność odbicia światła przez tkanki, pochłanianie światła przez naczynia krwionośne, nieoczekiwany ruch pacjenta, konieczność doboru algorytmu segmentacji w zależności od urządzenia [63, 64, 65].

Osiągnięcie rozwiązania odpornego na powyżej opisane problemy jest bardzo korzystne, szczególnie w przypadku algorytmu nakierowanego na detekcję zmian patologicznych w siatkówce. W literaturze można znaleźć doniesienia o komputerowym wspomaganiu analizy obrazów OCT w celu automatycznej detekcji oraz oceny zmian patologicznych w siatkówce np. segmentacja warstwy NFL w diagnozowaniu jaskry, detekcja anomalii w strukturze siatkówki, takich jak obszary wypełnione płynem, otwory w plamce, lokalizacja cyst [66, 67, 68, 69].

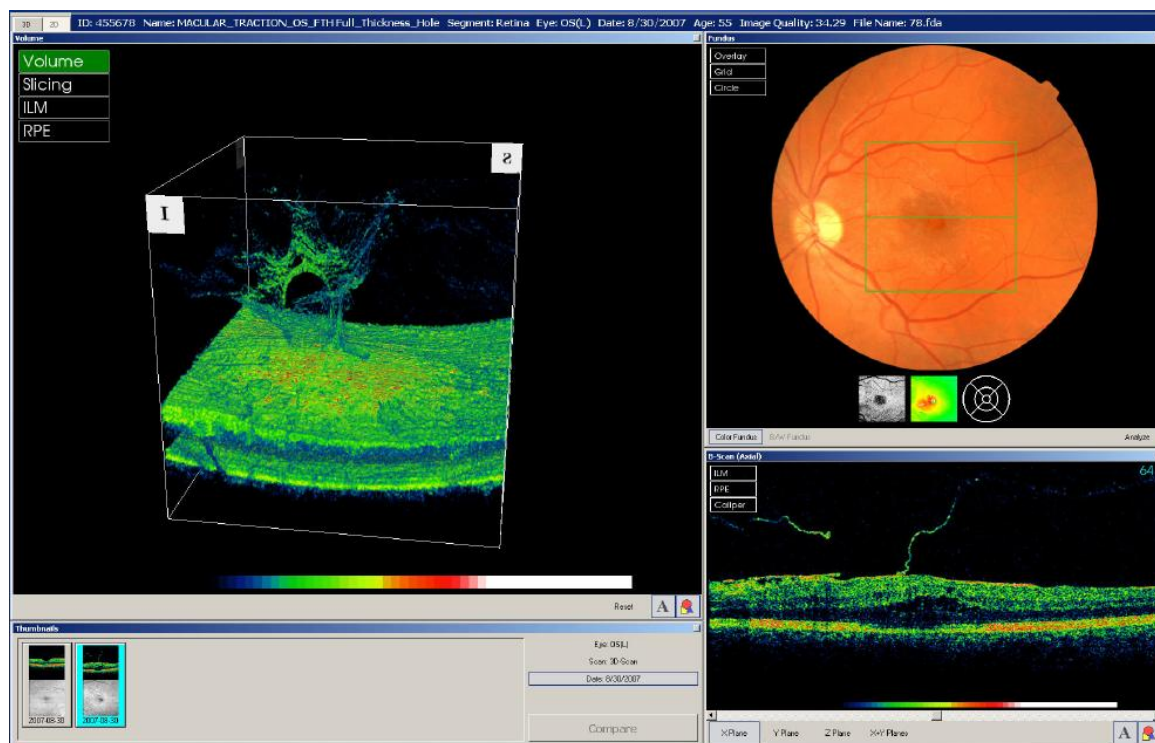
Wymienione powyżej rozwiązania (będące wciąż rzadkością) nie są odpowiednie do wykorzystania w procesie analizy interfejsu szklistkowo-siatkówkowego. Należy podkreślić, że dotychczasowe metody automatycznej segmentacji siatkówki przy zmianach nasiatkówkowych są często niezadowalające. Dodatkowo, brak skutecznych rozwiązań automatycznej segmentacji PCV jest jednym z powodów braku prób oceny rozkładu i profilu patologii nasiatkówkowych. Ponadto nie podjęto prób analizy czy istnieje pewna powtarzalność w tym rozkładzie.

Urządzenia OCT posiadają bardzo rozbudowane oprogramowanie do analizy warstw siatkówki. Problemem pozostaje wizualizacja obszaru przedsiatkówkowego VRI.

Na Ryc. 1.35 przedstawiono wizualizację trakcji w oprogramowaniu urządzenia Copernicus HR firmy Optopol. Jak można zauważyć są one zaprezentowane w postaci "chmury" punktów, które umożliwiają jedynie bardzo pogładową ocenę zmian w interfejsie VRI. Podobną wizualizację (także bez analizy ilościowej) oferuje oprogramowanie urządzenia Topcon 3D OCT (Ryc. 36) [70].



Ryc. 35 Wizualizacja trakcji w oprogramowaniu Copernicus HR.



Ryc. 36 Wizualizacja trakcji w urządzeniu Topcon 3D OCT.

2. CELE PRACY

Głównym celem pracy było opracowanie narzędzi do precyzyjnej oceny stanu przestrzeni przedsiatkówkowej w dwóch typach zmian: adhezji szklistkowo-plamkowej (VMA) i trakcji szklistkowo-plamkowej (VMT) w obrębie interfejsu szklistkowo-plamkowego (VMI).

Cele szczegółowe rozprawy doktorskiej:

1. zaprojektowanie schematu analizy numerycznej zaburzeń VRI w obszarze ETDRS
2. analiza zmian wolumetrycznych pomiędzy ILM a PCV w grupie pacjentów w trakcie prospektywnej obserwacji
3. ocena zmian obszaru przylegania VRI w grupie pacjentów w trakcie prospektywnej obserwacji.

Nowatorski sposób obserwacji zmian w obszarze VMI powstał dzięki współpracy interdyscyplinarnego zespołu badawczego złożonego z pracowników Kliniki Chorób Oczu Katedry Chorób Oczu i Optometrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu oraz pracowników Zakładu Układów Elektronicznych i Przetwarzania Sygnałów Instytutu Automatyki i Robotyki Politechniki Poznańskiej. Współpraca zaowocowała szeregiem publikacji w czasopismach naukowych, wystąpien konferencyjnych oraz złożeniem wniosku patentowego (załącznik nr 3).

3. MATERIAŁ I METODYKA

3.1 Kryteria włączenia i wyłączenia

Na przeprowadzenie badania naukowego uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na podstawie uchwały nr 438/18 z dnia 5 kwietnia 2018 roku (załącznik nr 1).

Kryteria włączenia do grupy badanej obejmowały:

1. pisemną zgodę pacjenta na udział w badaniu,
2. zdiagnozowane idiopatyczne VMA lub VMT w badaniu OCT zgodnie z definicją The International Vitreomacular Traction Study Group,
3. wykonanie badania OCT przez tego samego lekarza okulistę.

W kryteriach wyłączenia z grupy badanej uwzględniono:

1. brak możliwości wykonania kontrolnego badania OCT ze względu na pogorszenie się warunków anatomicznych (rozwój zaćmy klasyfikowanej wg skali LOCS III)
2. pogorszenie ostrości widzenia związane z trakcją witreomakularną, do poziomu kwalifikującego do zabiegu operacyjnego,
3. brak możliwości odbywania wizyt kontrolnych bądź rezygnację pacjenta,
4. zabiegi operacyjne (wewnątrzgałkowe) w trakcie okresu obserwacji,
5. uraz oka w wywiadzie.

Każdy pacjent po otrzymaniu informacji na temat celu i zasad przeprowadzania badania podpisał formularz zgody na udział w badaniu. (załącznik nr 2).

3.2 Metodyka

3.2.1 Protokół skanowania OCT

Badania pacjentów obejmowały badanie wstępne – kwalifikujące, podczas którego pacjenci zostali poddani kompletnemu badaniu okulistycznemu, w tym:

- ostrości wzroku (BCVA) i testowi Amslera,
- biomikroskopii w lampie szczelinowej,
- badanie dna oka po mydriazie farmakologicznej (1% Tropicamid i/lub 10% Neosynfryna),
- SD-OCT.

Po badaniu pacjent podpisywał zgodę na udział w projekcie oraz na badania kontrolne wyznaczone w odstępach 4 – miesięcznych. Czas obserwacji dla VMA wynosił minimalnie 2 lata, a dla VMT 2 lata lub okres do wystąpienia odłączenia ciała szklistego. W trakcie wizyty kontrolnej u pacjentów po ogólnym badaniu okulistycznym wykonywano badanie tylnego odcinka oka przy pomocy OCT.

Protokół skanowania OCT, przyjęty do budowy autorskiej bazy danych, obejmował następujące tryby skanowania oraz ich liczbę (podczas jednego badania):

1. Line – 1 ×,
2. Enhanced HD Line – 1 ×,
3. Cross Line – 1 ×,
4. 3D Retina – 4 ×,
5. 3D Widefield – 1 ×,
6. 3D Widefield MCT – 1 ×.

Z uwagi na zaproponowany sposób wizualizacji i analizy zmian w obszarze przedplamkowym najbardziej istotnym trybem skanowania był tryb 3D Retina. W trybie skanowania 3D Retina uzyskiwano 141 B-skanów, na podstawie których można otrzymać obrazowanie trójwymiarowe. Każdy B-skan składał się z 385 skanów A, a każdy A-skan z 640 punktów. W sumie powstawał zbiór $141 \times 385 \times 640$ punktów reprezentujących strukturę tkanki w obszarze plamki o wymiarach $7 \times 7 \times 2$ mm. Rozmiar pojedynczego pliku, ze względu na przyjęty przez producenta urządzenia OCT sposób reprezentacji danych, wynosił ok. 141 MB.

3.2.2 Schemat przetwarzania danych i wizualizacji

Do oceny wykorzystano nowy sposób wizualizacji za pomocą tzw. map wirtualnych utworzonych na podstawie badania OCT [71].

Aktualne metody oceny stanu VMI bazują na obserwacji tylko jednego tzw. B-skanu OCT. Takie rozwiązanie wyklucza całościową analizę zmian w obrębie plamki. Dlatego w pracy dokonano analizy na podstawie skanów trójwymiarowych 3D, co pozwoliło na parametryzację numeryczną w obszarach ETDRS.

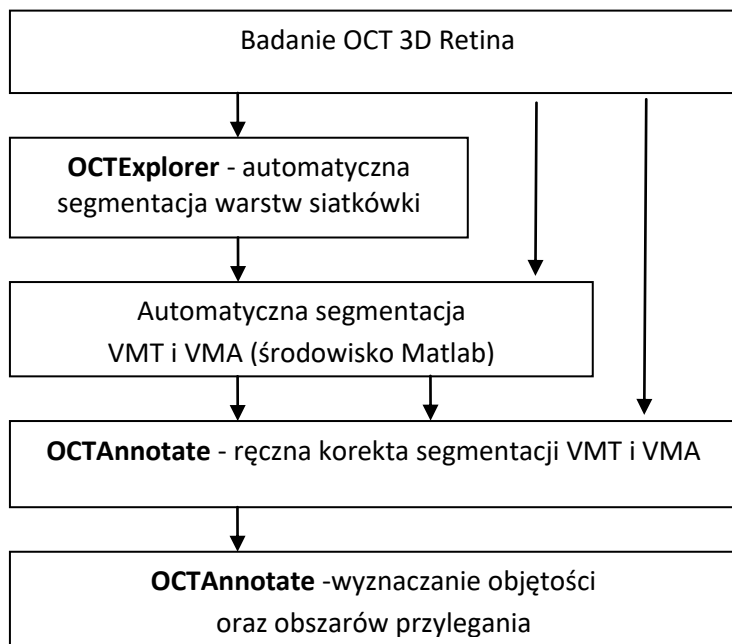
Proces przetwarzania danych skanu 3D Retina oparto na procedurze zaproponowanej w badaniach zespołu CAVRI (Computer Analysis of the VitreoRetinal Interface in the diagnosis and therapy of retinal diseases)¹ [71, 72]. W trakcie analizy wykonano kolejno:

1. pobranie danych z OCT,
2. przetwarzanie wstępne (redukcja szumu, usunięcie fragmentów obrazu o niskiej jakości),
3. segmentację błony granicznej wewnętrznej ILM na każdym B-skanie,
4. segmentację PCV na każdym B-skanie,
5. weryfikację segmentacji przez badacza,
6. obliczanie odległości między segmentowanymi liniami ILM i PCV,
7. utworzenie wirtualnej mapy profilu VMA i VMT,
8. przedstawienie liczbowe objętości przedsiatkówkowej dla każdego sektora ETDRS.

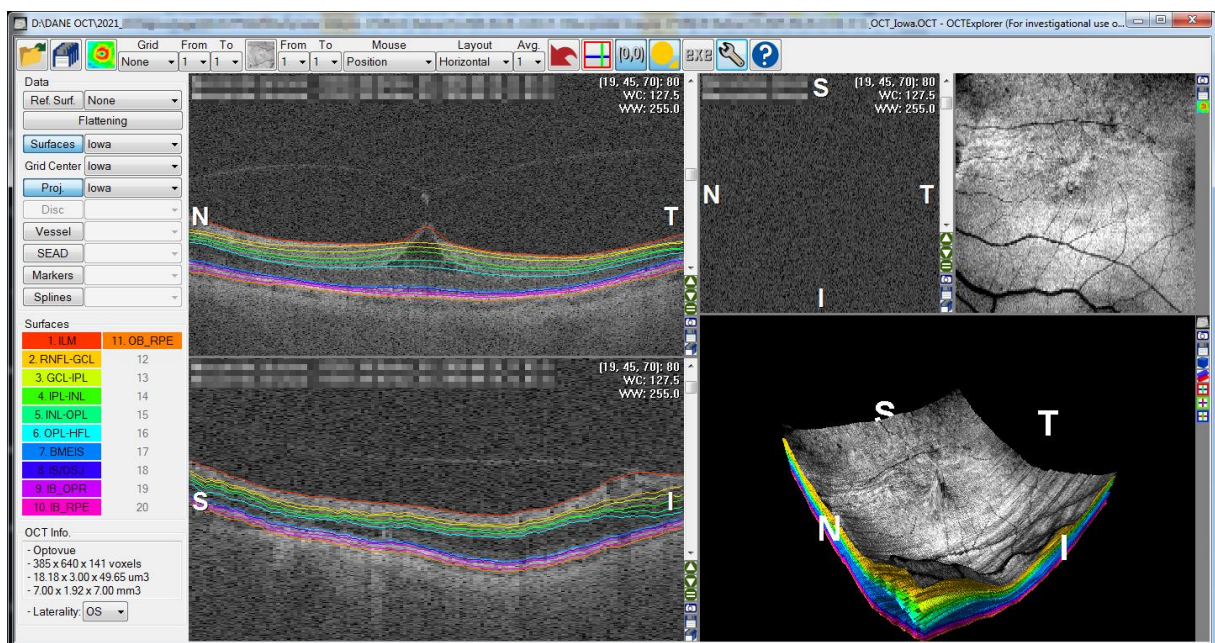
Do realizacji powyższych etapów przetwarzania danych wykorzystano zestaw programów, których użycie ilustruje Ryc. 37.

W wyniku badania **OCT 3D Retina** otrzymywany i eksportowany był plik z rozszerzeniem *.oct, na podstawie którego dokonywana była segmentacja warstw siatkówki z wykorzystaniem oprogramowania **OCTExplorer** w wersji 3.8.0 bazującego na The Iowa Reference Algorithms (Retinal Image Analysis Lab, Iowa Institute for Biomedical Imaging, Iowa City, IA) [67, 73, 74, 75, 76, 77]. Uzyskane na poszczególnych B-skanach warstwy siatkówki zostały wyselekcjonowane zgodnie z Międzynarodową Nomenklaturą dla Optycznej Tomografii Koherencyjnej [36]. Interfejs programu OCTExplorer pokazano na Ryc. 38. Informacje o segmentacji (wyznaczonych warstwach siatkówki) były zapisywane w pliku xml (*Surfaces_Iowa.xml). Dodatkowo tworzona była rekonstrukcja obrazu dna oka (plik.tif).

¹ informacje dotyczące projektu CAVRI opisano w załączniku

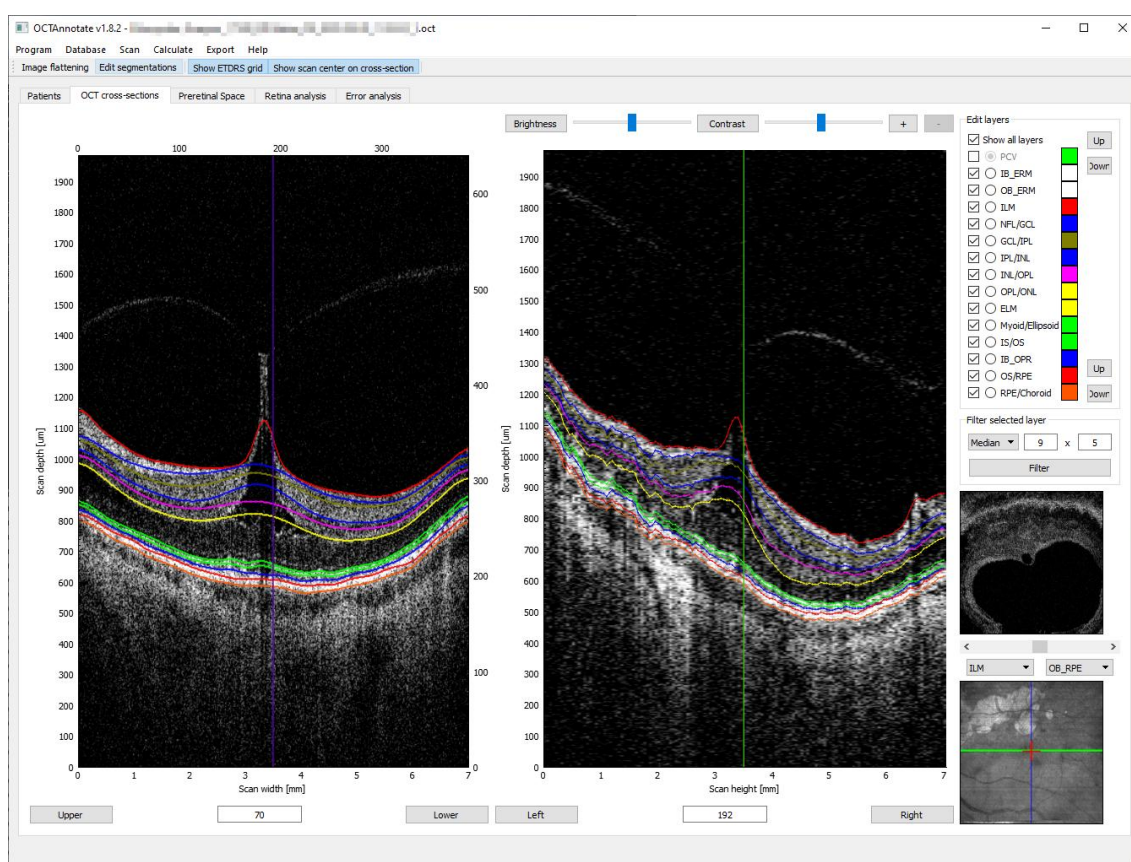


Ryc. 37 Proces parametryzacji przestrzeni przedplamkowej na podstawie skanu OCT 3D Retina.



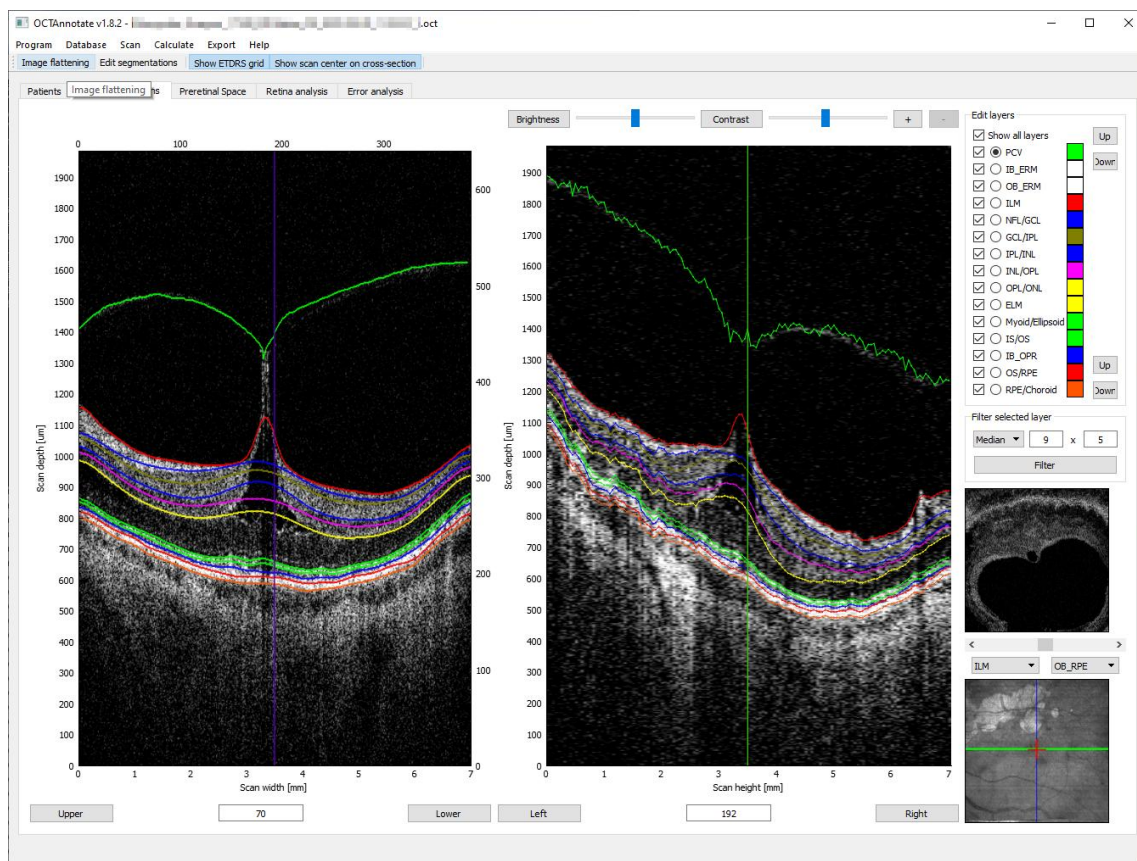
Ryc. 38 Interfejs programu OCTExplorer.

Kolejnym etapem przetwarzania było wyznaczenie linii PCV, która znajduje się powyżej ILM. Proces automatycznego oznaczania VMA oraz VMT może być realizowany w oprogramowaniu przygotowanym dla środowiska Matlab [72]. Ze względu na pojawiające się niedokładności odwzorowania VMA i VMT, a tym samym błędy ich segmentacji, dokonywano kontroli i ewentualnie korekty ręcznej tych segmentacji w oprogramowaniu OCTAnnotate w wersji 1.8.2 [71]. Program opracowała mgr inż. Agnieszka Stankiewicz w ramach projektu CAVRI. Oprogramowanie pozwalało także na korektę innych błędnie wyznaczonych warstw np. ILM. Na Ryc. 39 pokazano interfejs programu OCTAnnotate, a na Ryc. 40 widoczna jest już zaznaczona linia PCV.



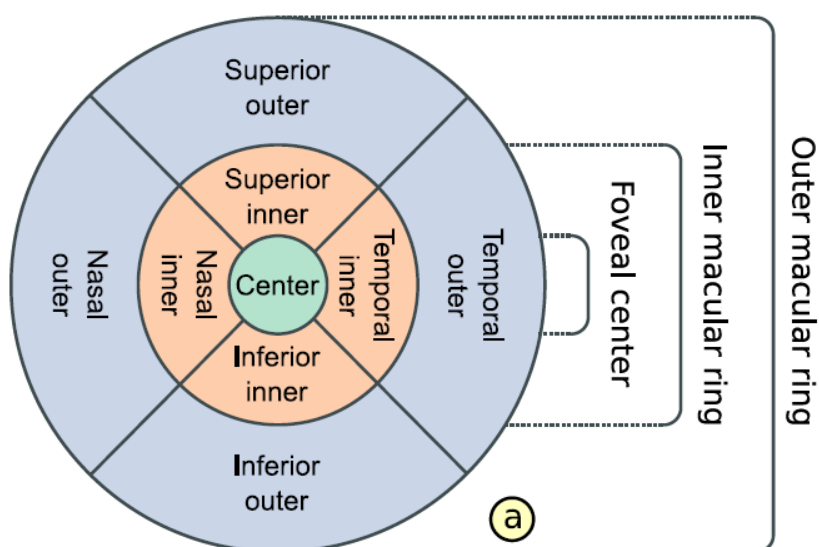
Ryc. 39 Interfejs programu OCTAnnotate bez segmentacji PCV.

Następnie obliczane były pionowe odległości między liniami ILM i PCV dla każdego B-skanu. Otrzymane odległości zostały scalone dla wszystkich 141 wektorów odległości i zwizualizowane jako wirtualne mapy głębi kolorów, które odpowiadają przestrzeni przedsiatkówkowej [71].



Ryc. 40 Interfejs programu OCTAnnotate z widoczną segmentacją PCV.

W celu oceny ilościowej, na wirtualne mapy nałożono siatkę ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) [78] - Ryc. 41.



Ryc. 41 Siatka ETDRS [79].

Siatka ETDRS obejmuje 9 sektorów i składa się z 3 koncentrycznych okręgów wyśrodkowanych na dołku. W ten sposób uzyskano podział na 3 strefy: wewnętrzną - dołek (foveal center-CF) - o średnicy mniejszej niż 1 mm, środkową - plamkę wewnętrzną (inner macular IM ring) - o średnicy od 1 do 3 mm i zewnętrzną, czyli plamkę zewnętrzną (outer macular OM ring) - o średnicy od 3 do 6 mm. Każdy z okręgów został podzielony na kwadranty: skroniowy (*temporal*), dolny (*inferior*), nosowy (*nasal*) i górny (*superior*).

Dla nałożonej siatki ETDRS wyznaczono dwa parametry:

- powierzchnię przylegania PCV-ILM dla 3 stref,
- objętości pomiędzy PCV-ILM dla każdego z 9 sektorów.

Na Ryc. 42 zilustrowano proces wyznaczania objętości przestrzeni pomiędzy warstwami ILM a VMT. Z rozdzielczości B-skanu oraz liczby B-skanów wynika objętość najmniejszej jednostki (tzw. voxela):

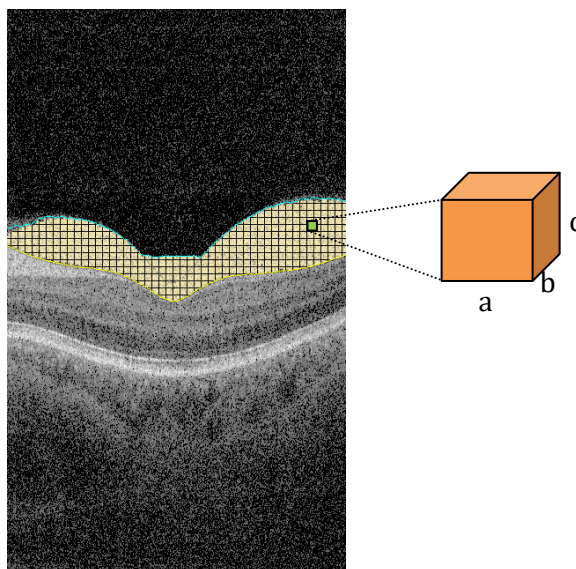
$$V_{\text{voxel}} = a \times b \times c \quad (1)$$

przy czym

a - rozdzielczość w poziomie (18,18 μ m)

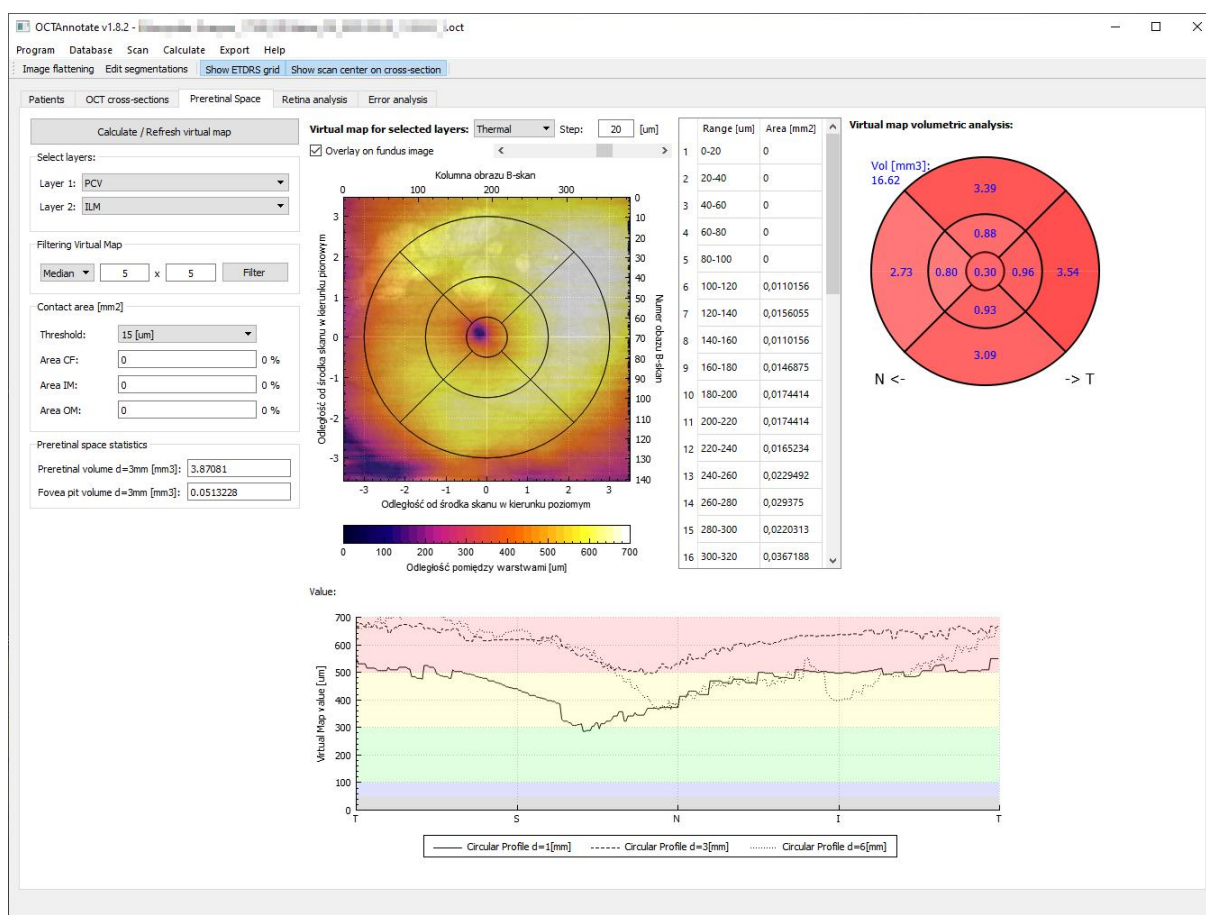
c - rozdzielczość w pionie (3,1 μ m)

b - odległość pomiędzy B-skanami (49,6 μ m).



Ryc. 42 Ilustracja wyznaczania objętości na podstawie zestawu B-skanów.

Wizualizację z wykorzystaniem ETDRS w oprogramowaniu OCTAnnotate 1.8.2 pokazano na Ryc. 43.



Ryc. 43 Wizualizacja przestrzeni przedplamkowej.

3.2.3 Analiza statystyczna

Uzyskane w wykorzystaniem oprogramowania OCTAnnotate parametry opisujące obszar przedplamkowy zostały następnie zwizualizowane oraz poddane analizie numerycznej. W niniejszej rozprawie dokonywano oceny zmian parametrów w czasie z podziałem na kategorie (VMA/VMT, kobiety/mężczyźni).

Zestawienia parametrów dokonano z wykorzystaniem oprogramowania Microsoft Excel, natomiast badania statystyczne wykonano przy użyciu pakietu Statistica 13 [80].

Do oceny użyto następujących statystyk opisowych:

- średniej arytmetycznej,
- odchylenia standardowego,
- mediany (drugi kwartył Q_2),
- kwartyli Q_1 (25% obserwacji jest położonych poniżej) oraz Q_3 (25% położonych obserwacji jest powyżej); kwartyle użyto przy wykresach pudełkowych.

Wizualizacji dokonano w postaci:

- wykresów przebiegu, które wizualizują obserwowane dane w funkcji czasu,
- wykresów pudełkowych (ang. *boxplot*, *box-and-whisker plot*)², które umożliwiają w graficzny sposób prezentowanie rozkładu cechy statystycznej. Zakres pudełka wyznaczają pierwszy i trzeci kwartył (odpowiednio Q_1 i Q_3), natomiast końcowe wartości wąsów muszą spełniać warunki - dolny wąs nie może być mniejszy od $Q_1 - 1,5 \times (Q_3 - Q_1)$, a górny wąs $Q_3 + 1,5 \times (Q_3 - Q_1)$. W przypadku wystąpienia obserwacji spoza tego przedziału, są one nanoszone indywidualnie (ang. *outliers*).

Do testów statystycznych wykorzystano testy nieparametryczne [81, 82]:

- test Manna-Whitneya-Wilcozona,
- dokładny test Fishera kontyngencji.

Wyznaczano wartość p, przy czym jako poziom istotności przyjęto standardową wartość 0,05.

Parametr ostrości widzenia został przeliczony ze skali Snellena na logMAR przy użyciu oprogramowania Excel Spreadsheet [83] w celu dokładniejszego oszacowania widzenia oraz wykorzystania do obliczeń statystycznych.

3.3 Metoda klasyczna IVTS Group a metoda zaproponowana

Do obserwacji i oceny zmian w czasie zachodzących w obszarze przedsiatkówkowym typowo stosuje się klasyfikację IVTS Group, omówioną wcześniej w rozdziale 1.4.1. Należy zauważyć, że klasyfikacja IVTS wykorzystuje jedynie pojedynczy B-skan OCT przechodzący przez plamkę.

Zaproponowana i wykorzystana w rozprawie doktorskiej metoda obserwacji, polegająca na analizie zestawu B-skanów (3D Retina) wraz z parametryzacją wolumetryczną w postaci mapy barwnej oraz mapy ETDRS, daje możliwość dokładniejszej analizy zmian zachodzących w przestrzeni przedsiatkówkowej. Zostało to przedstawione na poniższym przykładzie.

Pacjentka E.H. 1.64 z VMA w oku lewym BCVA =1,0 (logMar 0,0), z ujemnym testem Amslera. Przebieg obserwowanej przez 4 lata VMA w oku lewym został zobrazowany w Tabeli 4. Dla każdego badania wynik przedstawiony jest za pomocą trójwymiarowej mapy barwnej i mapy ETDRS oraz stosowanego w metodzie IVTS Group B-skanu liniowego przechodzącego przez dołek.

² W oprogramowaniu Excel 2019 wykres pudełkowy jest nazywany wykresem "skrzynka i wąsy", natomiast w oprogramowaniu Statistica 13 - "ramka-wąsy".

Tabela 4 Przebieg VMA w oku lewym u pacjentki E.H. - Badanie 1 i 2

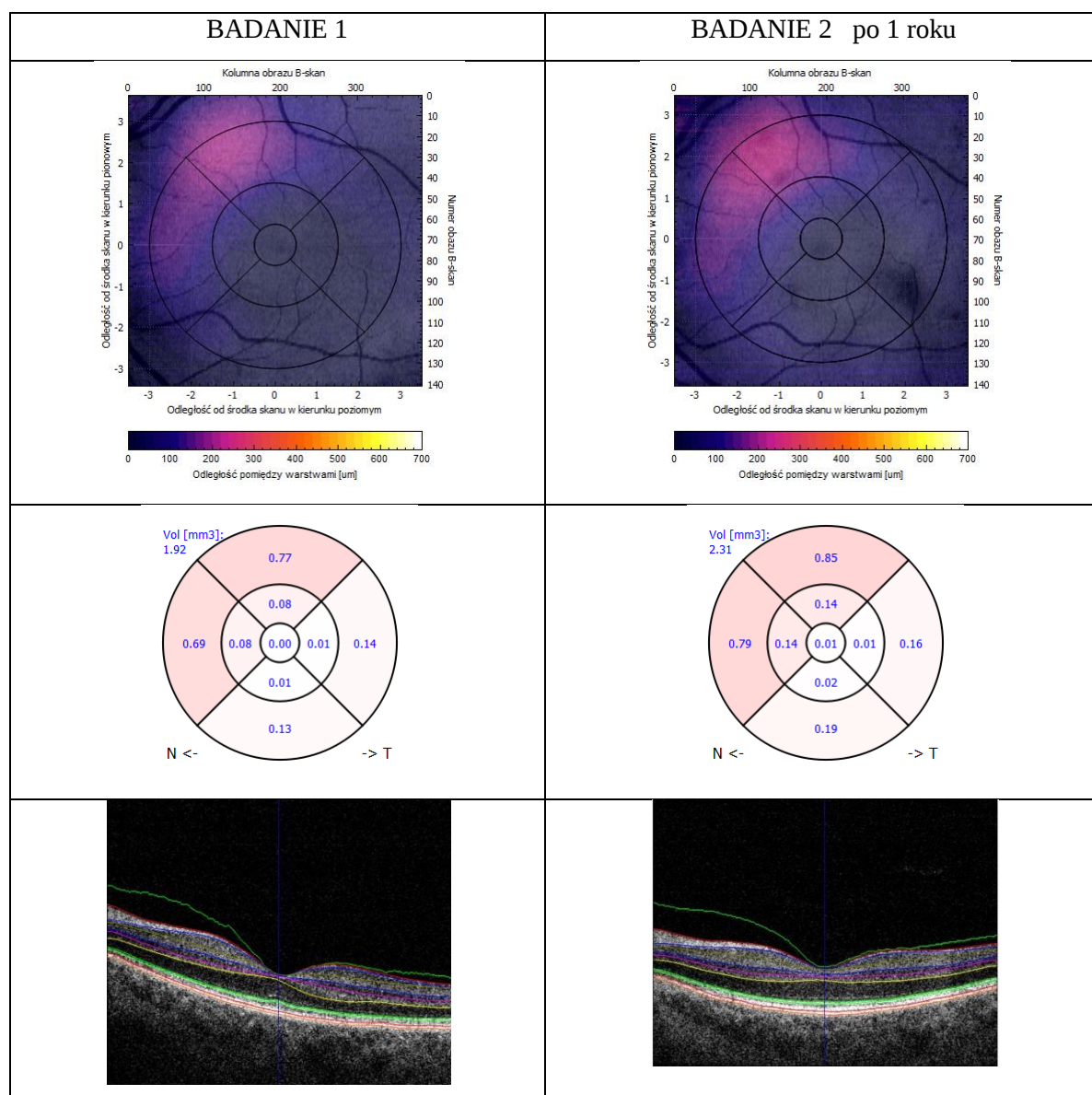
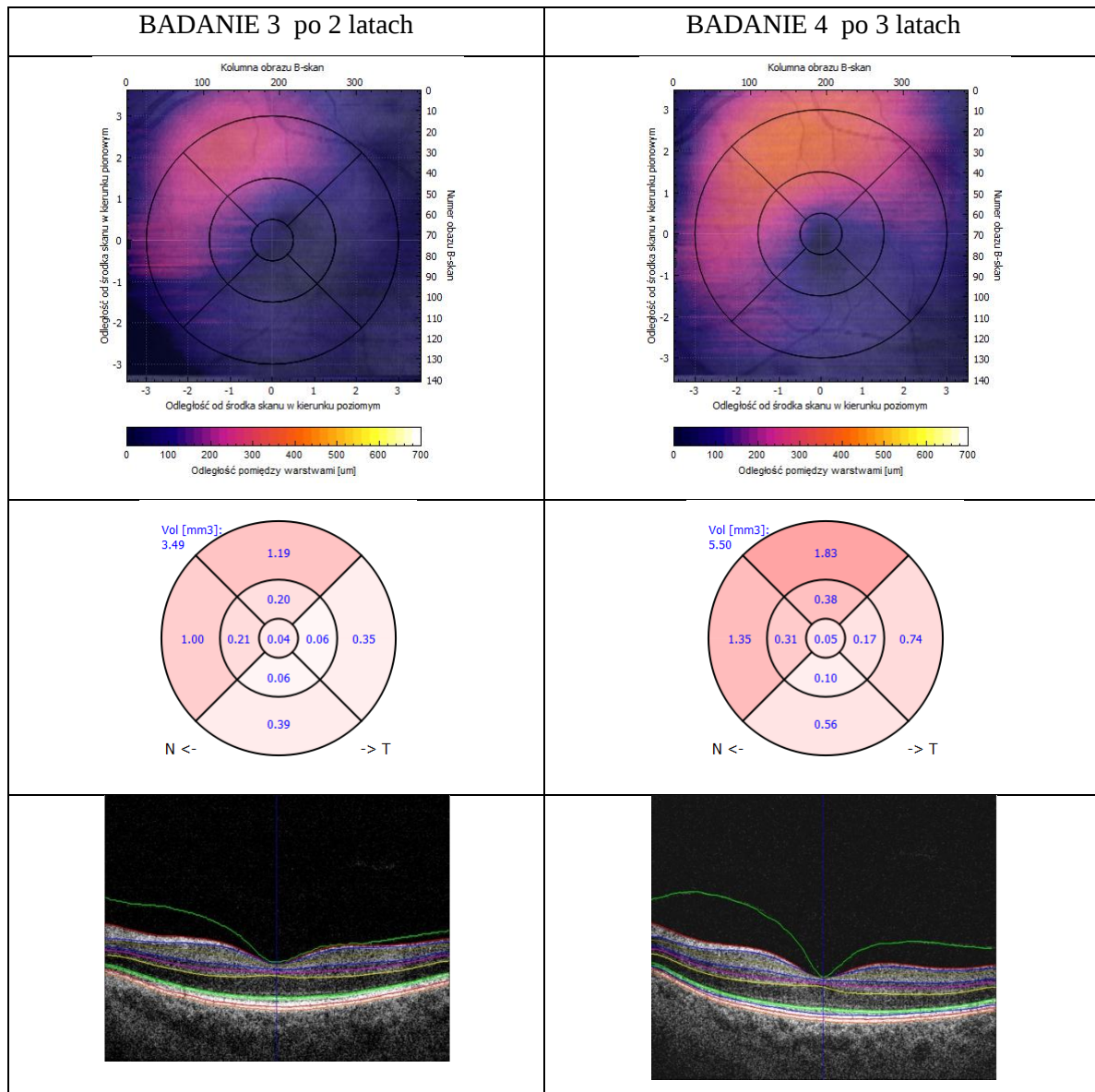


Tabela 5 Przebieg VMA w oku lewym u pacjentki E.H. - Badanie 3 i 4



Ograniczając się do śledzenia w kolejnych badaniach zmian na podstawie tylko do, stosowanego w metodzie IVTS Group, pojedynczego B-skanu przechodzącego przez plamkę można, przy wnikliwej analizie, stwierdzić progresję zmian. Zmiany zdecydowanie wyraźniej widać po wyznaczeniu map barwnych i map ETDRS, na których widoczne jest również, że przestrzeń przedsiatkówkowa ma większy przyrost objętości w kwadrantach górnym i skroniowym, oraz zmiany te można podać w wartościach liczbowych. Warto dodatkowo zauważyć, że kwadrant górny nie jest analizowany w metodzie klasycznej IVTS Group.

4. WYNIKI - OCENA PROGRESJI ZMIAN INTERFEJSU SZKLISTKOWO-SIATKÓWKOWEGO

4.1 Charakterystyka grupy badanej

Z bazy zawierającej ponad 6 tysięcy pacjentów dostępnej w urządzeniu Avanti RTvue XR Optovue w Klinice Chorób Oczu, 225 to pacjenci z rozpoznaną adhezją szklistkowo-plamkową. We wstępnej analizie utworzonej grupy pacjentów można zauważyć występowanie analizowanej zmiany w zależności od płci. Przeważającą część, bo aż 162 osoby to kobiety, co stanowi 72% całej obserwowanej grupy.

W zależności od wieku, grupa pacjentów została podzielona na 6 grup wiekowych - 30-39 lat, 40-49 lat, 50-59 lat, 60-69 lat, 70-79 lat, 80-89 lat. Najmłodszy pacjent w chwili badania miał lat 41 (mężczyzna), a najstarszy 86 lat (kobieta). Liczbę pacjentów w badanych grupach zawarto w Tabeli 6. Tabela 7 przedstawia występowanie VMA/VMT u kobiet i mężczyzn.

Tabela 6 Liczba zakwalifikowanych pacjentów w poszczególnych przedziałach wieku

Liczba osób z VMA lub VMT w zależności od wieku						
Przedział wiekowy	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
Liczba pacjentów	4	8	25	65	91	32

Tabela 7 Występowanie VMA/VMT kobiet i mężczyzn

	KOBIETY N = 162	MĘŻCZYŹNI N = 63	p
VMA w jednym oku	38 (23,5%)	17 (27,0%)	0,606
VMA w obu oczach	30 (18,5%)	13 (20,6%)	0,709
VMA w jednym oku i VMT w towarzyszącym oku	17 (10,5%)	5 (7,9%)	0,803
VMT w jednym oku	47 (29,0%)	16 (25,4%)	0,624
VMT w obu oczach	30 (18,5%)	12 (19,1%)	1,0

W grupie 225 pacjentów, u 118 osób adhezja szkliskowo-plamkowa obserwowana była w jednym oku, zaś u pozostałych 107 w obojgu oczu. W przebadanych 340 oczach zanotowano 162 przypadki VMA oraz 178 zmian w postaci VMT.

W obserwowanych w trakcie badania w 6 oczach na 73 z VMA doszło do samoistnego odłączenia się ciała szklanego, a dla oczu z VMT odłączenie wystąpiło w 27 na 100 oczu (Tabela 8).

Tabela 8 Liczba odłączeń ciała szklanego od plamki dla VMA i VMT

	VMA N=73	VMT N=100	p
PVD	6 (8,2%)	27 (27%)	0,0017

N – liczba pacjentów z co najmniej dwoma badaniami kontrolnymi

Spośród wstępnie wyłonionych pacjentów ostatecznie do badania zostało włączonych 27 osób, w tym u 6 pacjentów obserwowano dwoje oczu, co dało w sumie 33 obserwowane oczy, 11 oczu prawych i 22 oczy lewe, w tym 17 oczu z VMA i 16 oczu z VMT. Grupę tworzyło 19 kobiet i 8 mężczyzn.

Zakwalifikowana do badań grupa pacjentów została zweryfikowana tak, aby czas obserwacji obejmował minimalnie dwa lata, a liczba badań wynosiła minimalnie sześć dla VMA, natomiast dla VMT do momentu odłączenia ciała szklanego, jeśli wystąpił on wcześniej niż w ciągu 2 lat obserwacji.

W tabeli 9 zestawiono podstawowe parametry badanej grupy pacjentów. Średni czas obserwacji dla pacjentów z VMA wynosił 40,65 miesiąca, natomiast dla pacjentów z VMT – 29,69 miesiąca. Najdłuższy czas obserwacji pacjentów z VMA dla kobiet wynosił 51 miesięcy, dla mężczyzn 47 miesięcy, zaś dla VMT odpowiednio 62 miesiące i 25 miesięcy. Biorąc pod uwagę czas najkrótszej obserwacji dla VMA było to 15 miesięcy dla kobiet, natomiast dla mężczyzn 33 miesiące. Okres najkrótszej obserwacji VMT dla kobiet wyniósł 18 miesięcy a dla mężczyzn 6 miesięcy.

Tabela 9 Charakterystyka pacjentów w grupach z VMA i VMT

	VMA (N=17)		VMT (N=16)		p
	Średnia (SD)	Mediana (Q1;Q3)	Średnia (SD)	Mediana (Q1;Q3)	
Wiek pacjenta, lata	62,00 ± 7,00	64 (59; 67)	68,75 ± 6,23	68,5 (64,75; 73,25)	0,02*
Płeć M/K, %	35/65		25/75		0,165†
Czas obserwacji, miesiące	40,65 ± 10,24	45 (33; 47)	29,69 ± 15,60	30 (17,75; 38,00)	0,024*
BCVA logMAR	0,009 ± 0,026	0,0 (0,0; 0,0)	0,104 ± 0,079	0,0 (0,035; 0,166)	0,0002*
Metamorfopsje, n (%)	1 (5,9)		9 (56,3)		0,002†

* Wartość p obliczona przy wykorzystaniu testu Manna-Whitneya z korekcją ciągłości.

† Wartość p obliczona przy wykorzystaniu dokładnego testu Fishera dwustronnego.

SD – odchylenie standardowe; Q1 – pierwszy kwartył; Q3 – trzeci kwartył.

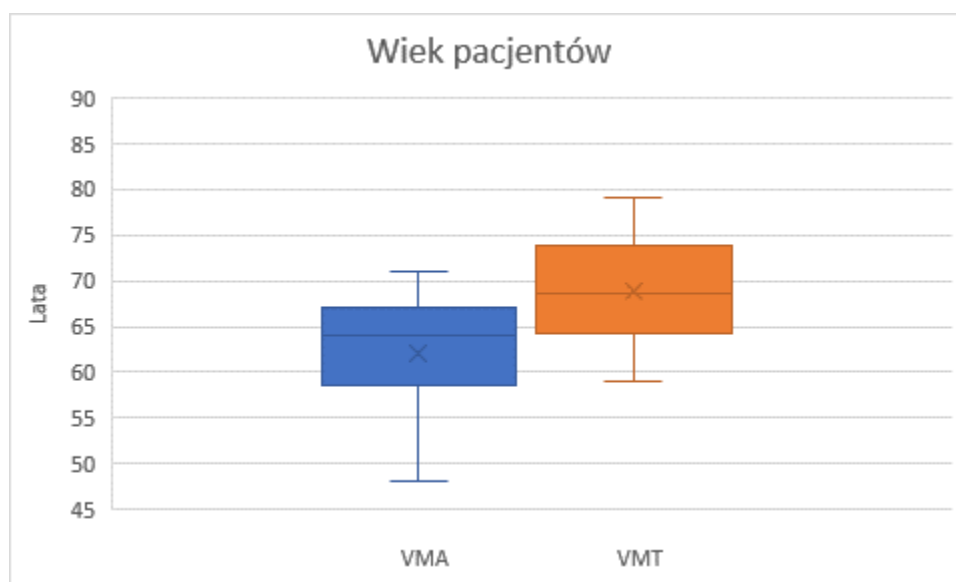
Ustalona ostrość widzenia (BCVA) podczas pierwszego badania kwalifikującego pacjenta wynosiła dla osób z VMA od 0,1 do 0,0 (wg logMAR), co odpowiada 0,8 do 1,0 (wg Snellena), przy czym dla kobiet od 0,046 do 0,0 (logMAR) - 0,9 do 1,0 (Snellen), a dla mężczyzn od 0,1 do 0,0 (logMAR) - 0,8 do 1,0 (Snellen). W przypadku VMT ostrość widzenia wahała się od 0,2 do 0,0 (logMAR) 0,6 do 1,0, odpowiednio dla kobiet 0,2 do 0,0 (logMAR) - 0,6 do 1,0 (Snellen), a dla mężczyzn od 0,2 do 0,1 (logMAR) - 0,6 do 0,8 (Snellen). Średnia wartość BCVA dla VMA wyniosła 0,009 (logMAR) i 0,98 (Snellen), zaś dla VMT odpowiednio - 0,104 (logMAR) i 0,801 (Snellen) (Tabela 9).

Jeśli wystąpił spadek BCVA w trakcie obserwacji to następowała kwalifikacja do zabiegu operacyjnego.

Wykonany w ramach pierwszego badania test Amslera był dodatni u jednego pacjenta z VMA, a dla pacjentów z VMT był dodatni u 9 osób - 5 kobiet i 4 mężczyzn (Tabela 9).

Do badania prospektywnego została włączona, przy uwzględnieniu kryteriów włączenia i wyłączenia nierandomizowana grupa 27 pacjentów, 19 kobiet w wieku od 48 do 79 lat oraz 8 mężczyzn w wieku od 64 do 78 lat. Grupa obejmowała 33 oczy, 11 prawych i 22 lewych, wśród których wyodrębniono 17 oczu z VMA oraz 16 oczu z VMT.

W Tabeli 9 przedstawiono średni wiek i odchylenie standardowe pacjentów z VMA i VMT. Wykorzystując test Manna-Whitneya z korekcją ciągłości otrzymano wartość p wynoszącą 0,02. Wiek pacjentów z VMA i VMT zilustrowano na Ryc. 44 w postaci wykresu pudełkowego.



Ryc. 44 Wiek pacjentów badanej grupy.

Do analiz numerycznych wybrano grupę $N=33$ pacjentów (oczu), których liczebności z podziałem na kategorie (VMA/VMT oraz kobiety/mężczyźni) zestawiono w Tabeli 10.

Tabela 10 Liczebności obserwowanych oczu

	Mężczyźni	Kobiety
VMA	6	11
VMT	4	12

Dla przeprowadzonego dokładnego testu Fishera dla danych z tabeli 10, uzyskano wartość p wynoszącą 0,708, co oznacza, że nie było różnic statystycznie znaczących.

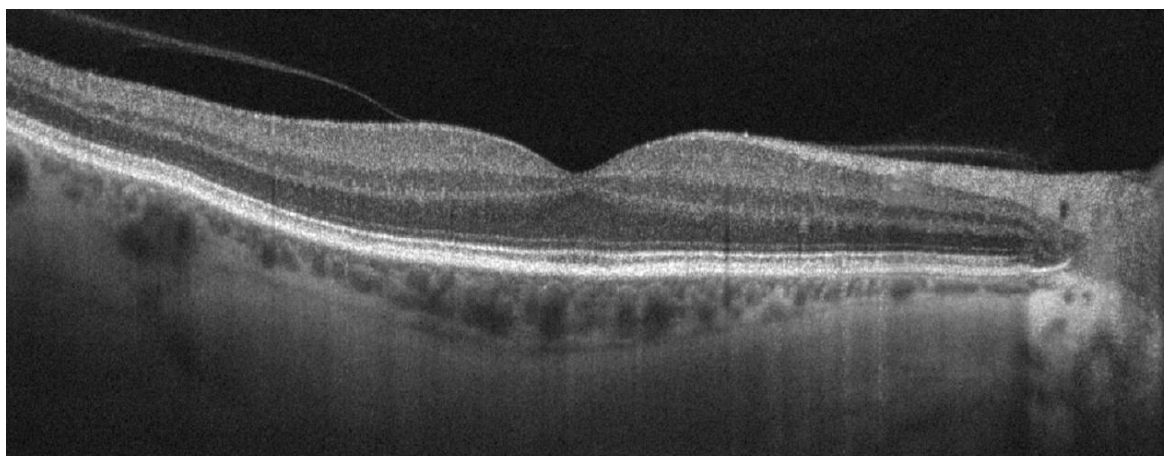
4.2. Przykłady obserwacji zmian dla reprezentatywnych pacjentów

W rozdziale tym przedstawiono zostaną wyniki uzyskane dla wybranych pacjentów z grupy z adhezją szkliskowo-plamkową i z grupy z trakcją szkliskowo-plamkową. Dla każdego pacjenta po kwalifikacji do badania wykonano kompletne badanie okulistyczne w tym OCT

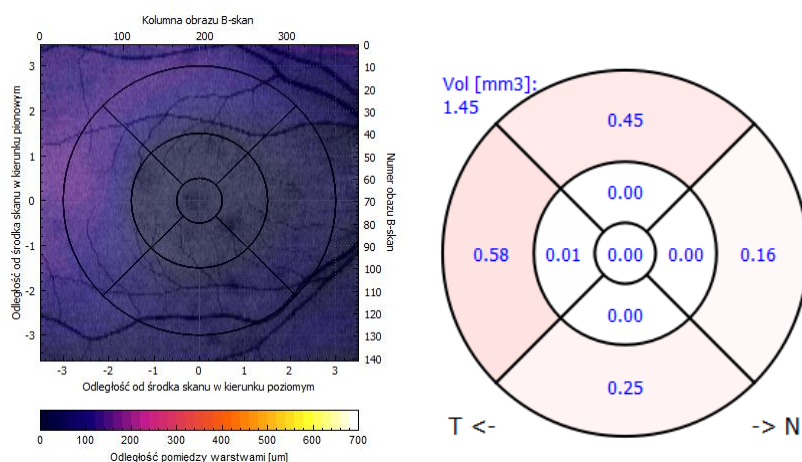
odcinka tylnego. Uzyskane z OCT dane zostały poddane przetwarzaniu wstępnemu, w tym redukcji szumu, segmentacji ILM i PCV na każdym B-skanie oraz weryfikacji segmentacji. Następnie w programie OCTAnnotate na podstawie obliczonych odległości pomiędzy ILM i PCV utworzono wirtualne mapy barwne profilu VMA i VMT, numeryczne mapy ETDRS dla objętości przedplamkowych oraz obliczono obszary przylegania szklistki do siatkówki w obrębie plamki.

Przykład 1

Pacjent J.K. lat 67 (w momencie włączenia do badania), z VMA w oku prawym (Ryc. 45 i 46), z ostrością widzenia BCVA 5/5 (0.0 w skali logMAR), i z prawidłowym testem Amslera. W trakcie 3,5-letniej obserwacji wykonano 14 badań kontrolnych.



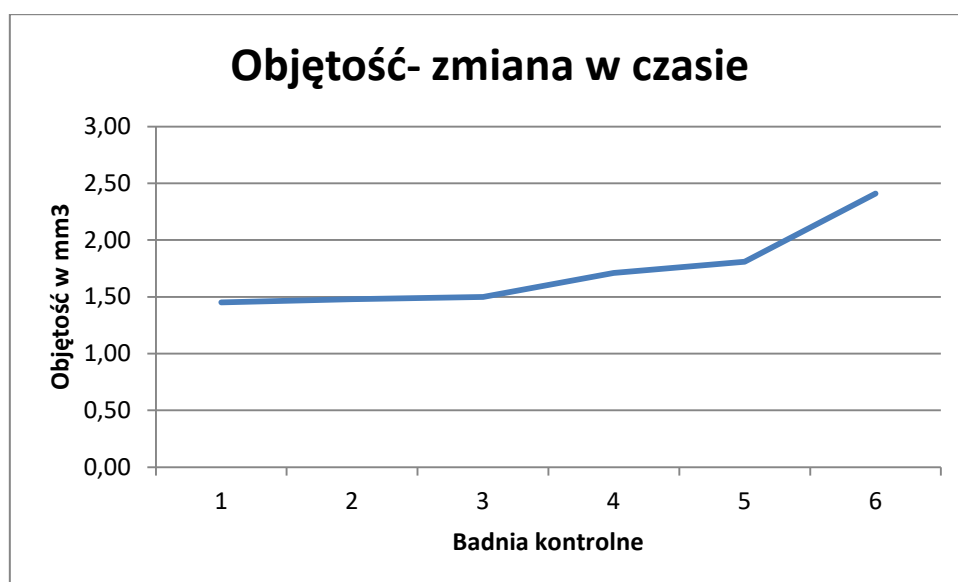
Ryc. 45 B-skan uzyskany podczas badania kwalifikacyjnego. W oku prawym obserwowano częściowe odłączanie się PCV i prawidłową morfologię dołka.



Ryc. 46 Barwna mapa z automatycznie posegmentowanymi naczyniami krwionośnymi oraz mapa ETDRS z naniesionymi objętościami przestrzeni przedplamkowej w poszczególnych sektorach.

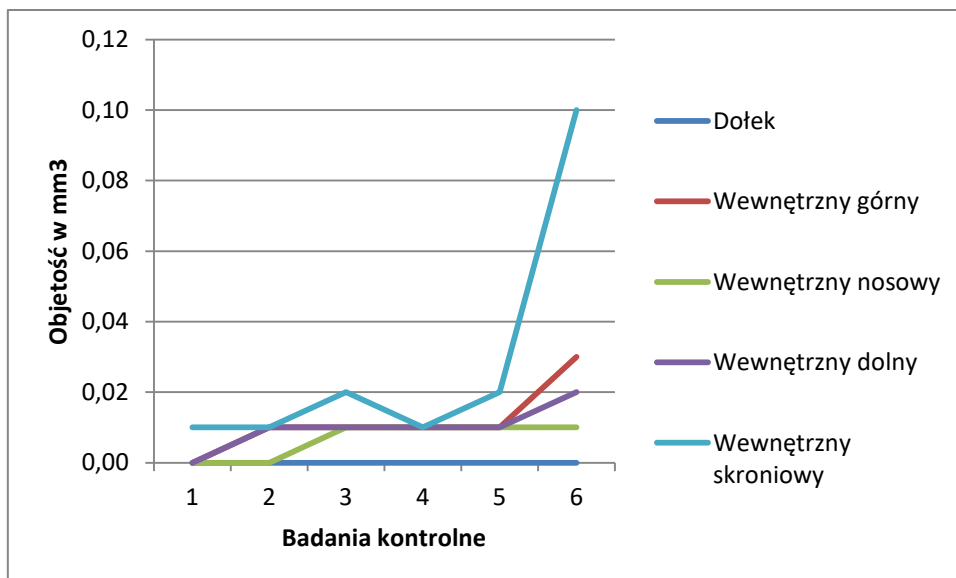
W wyniku przetworzenia danych uzyskanych z OCT w trakcie pierwszego badania stwierdzono, że całkowita objętość przestrzeni przedplamkowej w zakresie mapy ETDRS wynosiła 1,45 mm³. Na podstawie wirtualnej mapy wykazano przyleganie szklistkowo-siatkówkowe w dużym obszarze 15,85 mm² – co stanowiło 55,73% całej powierzchni odpowiadającej mapie ETDRS (gdzie całkowita powierzchnia 100% to $\pi r^2 = 28,44 \text{ mm}^2$). Grubość siatkówki w dołeczku wg wirtualnych map wynosiła 248,388 μm .

W trakcie kolejnych wizyt kontrolnych całkowita objętość przestrzeni przedplamkowej wzrastała: w czasie drugiej kontroli do 1,47 mm³, trzeciej do 1,51 mm³, czwartej do 1,71 mm³, piątej do 1,81 mm³ w ostatniej do 2,41 mm³. Wyniki przedstawia Ryc. 47.



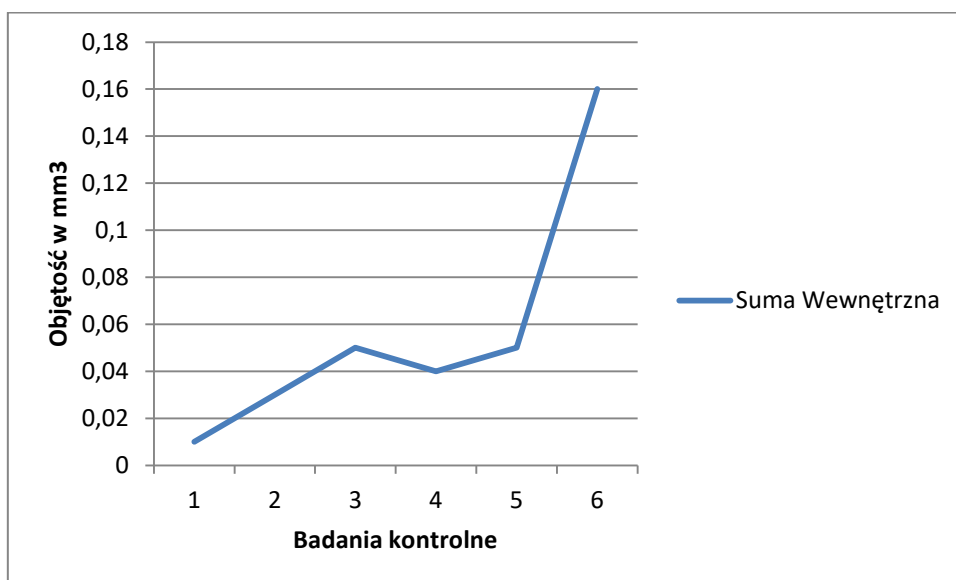
Ryc. 47 Wykres zmian objętości całkowitej przestrzeni przedplamkowej w obrębie ETDRS.

Na Ryc. 48 przedstawiono zmiany objętości w czasie dla poszczególnych kwadrantów: górnego, nosowego, dolnego i skroniowego wewnętrznego pierścienia plamki oraz dla dołka. W obrębie obszaru centralnego (dołka), określanego na mapie jako fovea, objętość przestrzeni przedplamkowej była bliska 0,00 w trakcie całego czasu obserwacji. Objętości dla poszczególnych kwadrantów wewnętrznego pierścienia plamki kształtował się następująco: w górnym od 0,00 mm³ do 0,03 mm³ w nosowym od 0,00 mm³ do 0,01 mm³, w dolnym od 0,00 mm³ do 0,02 mm³ i w skroniowym od 0,01 mm³ do 0,1 mm³ w okresie obserwacji.



Ryc. 48 Wykres zmian objętości w czasie dla poszczególnych sektorów pierścienia wewnętrznego płamki i dołka.

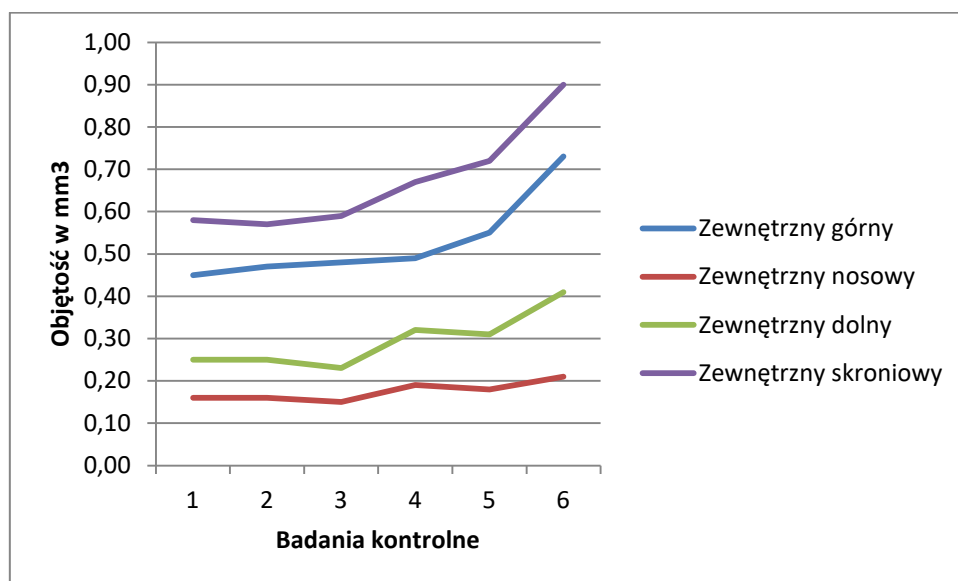
Zmiany objętości w obrębie wewnętrznego pierścienia płamki przedstawiały się następująco: od 0,01 mm³, 0,03 mm³ w drugim, 0,05 mm³ w trzecim, 0,04 mm³ w czwartym, 0,05 mm³ w piątym i 0,16 mm³ w ostatnim badaniu kontrolnym, co przedstawia Ryc. 49.



Ryc. 49 Wykres zmiany objętości czasie w obrębie wewnętrznego pierścienia płamki.

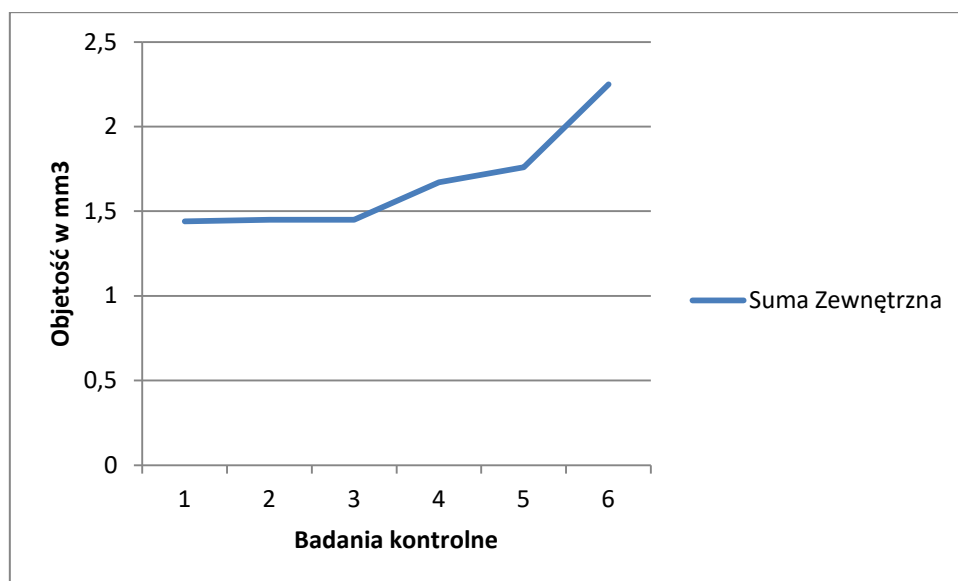
W zewnętrznej części płamki, objętości wyjściowo największe w kwadrancie skroniowym, zmieniały się od 0,58 mm³ i wynosiły odpowiednio 0,57 mm³; 0,59 mm³; 0,67 mm³; 0,72 mm³; 0,90 mm³ w kolejnych badaniach. Dla kwadrantu górnego objętości zmieniały się

od $0,45 \text{ mm}^3$ do $0,73 \text{ mm}^3$; dla kwadrantu dolnego od $0,25 \text{ mm}^3$ do $0,41 \text{ mm}^3$, zaś dla nosowego od $0,16 \text{ mm}^3$ do $0,21 \text{ mm}^3$. Zmiany wartości można prześledzić na Ryc. 50.



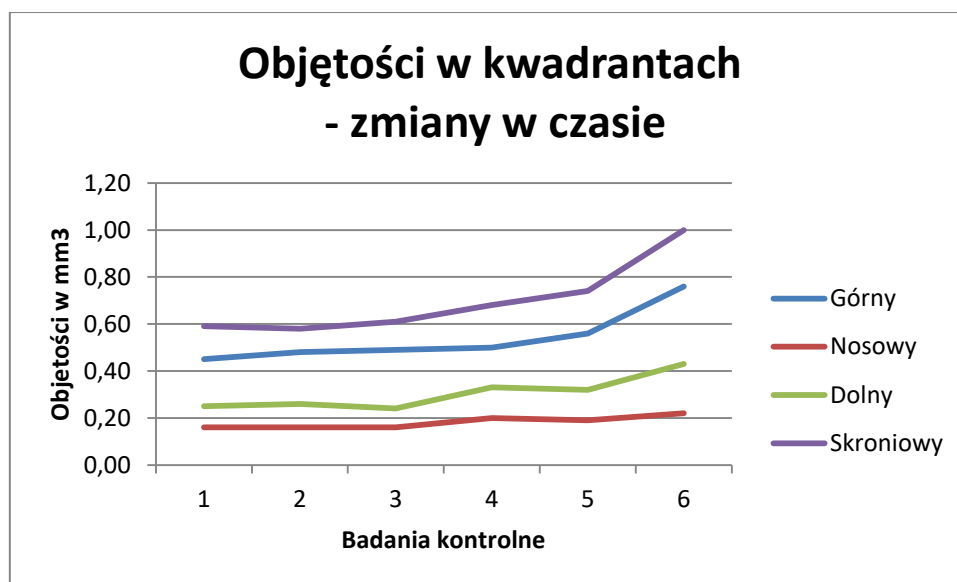
Ryc. 50 Wykres zmian objętości w czasie dla poszczególnych sektorów zewnętrznego pierścienia plamki.

Całkowita objętość zewnętrznego pierścienia plamki (łącznie wszystkie kwadranty) przedstawiała się następująco: w pierwszym badaniu była równa $1,44 \text{ mm}^3$, a w kolejnych $1,45 \text{ mm}^3$, $1,45 \text{ mm}^3$, $1,45 \text{ mm}^3$, $1,67 \text{ mm}^3$, $1,76 \text{ mm}^3$ i $2,25 \text{ mm}^3$ w ostatnim badaniu (Ryc. 51).



Ryc. 51 Wykres zmiany objętości czasie w obrębie zewnętrznego pierścienia plamki.

Objętości w każdym kwadrancie, licząc sumę pierścienia wewnętrznego i zewnętrznego plamki zmieniały się następująco: w kwadrancie górnym od 0,45 mm³ do 0,76 mm³, w nosowym od 0,16 mm³ do 0,22 mm³, w dolnym od 0,25 mm³ do 0,4 mm³ i skroniowym od 0,59 mm³ do 1,00 mm³. Zmiany objętości w czasie dla sektorów górnego, nosowego, dolnego i skroniowego przedstawia Ryc. 52.



Ryc. 52 Wykres zmian objętości w czasie dla poszczególnych kwadrantów obejmujących pierścień wewnętrzny i zewnętrzny.

Wyjściowy obszar przylegania szkliskowo-plamkowego w obrębie mapy ETDRS obliczony dla kwalifikacyjnego badania wynosił 15,85 mm², a w kolejnych badań jego zakres zmieniał się i przybierał wartości odpowiednio: 15,04 mm², 13,36 mm², 13,80 mm², 13,97 mm², 10,31 mm².

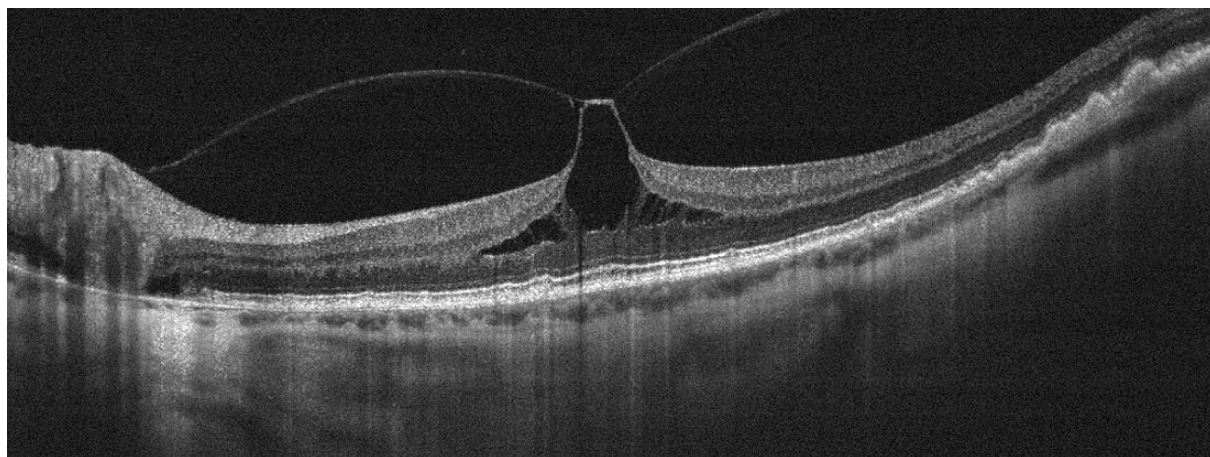
Największy dystans pomiędzy siatkówką a tylną powierzchnią ciała szklanego wykazano na mapie w kwadrancie zewnętrznym skroniowym, najmniejszy w sektorze centralnym i wewnętrznym pierścieniu plamki oraz w kwadrancie nosowym zewnętrznym plamki, co ma swoje odzwierciedlenie w barwnych wirtualnych mapach przedstawionych w Tabeli 11.

Tabela 11 Barwne mapy z automatycznie posegmentowanymi naczyniami krwionośnymi oraz odpowiadające im mapy ETDRS z naniesionymi objętościami przestrzeni przedplamkowej w poszczególnych sektorach w kolejnych badaniach kontrolnych

BADANIE 1	BADANIE 2 po 3 miesiącach	BADANIE 3 po ½ roku
Vol [mm3]: 1.45 T <- -> N	Vol [mm3]: 1.47 T <- -> N	Vol [mm3]: 1.52 T <- -> N
BADANIE 4 po 1 roku	BADANIE 5 po 2 latach	BADANIE 6 po 3 latach
Vol [mm3]: 1.71 T <- -> N	Vol [mm3]: 1.81 T <- -> N	Vol [mm3]: 2.41 T <- -> N

Przykład 2

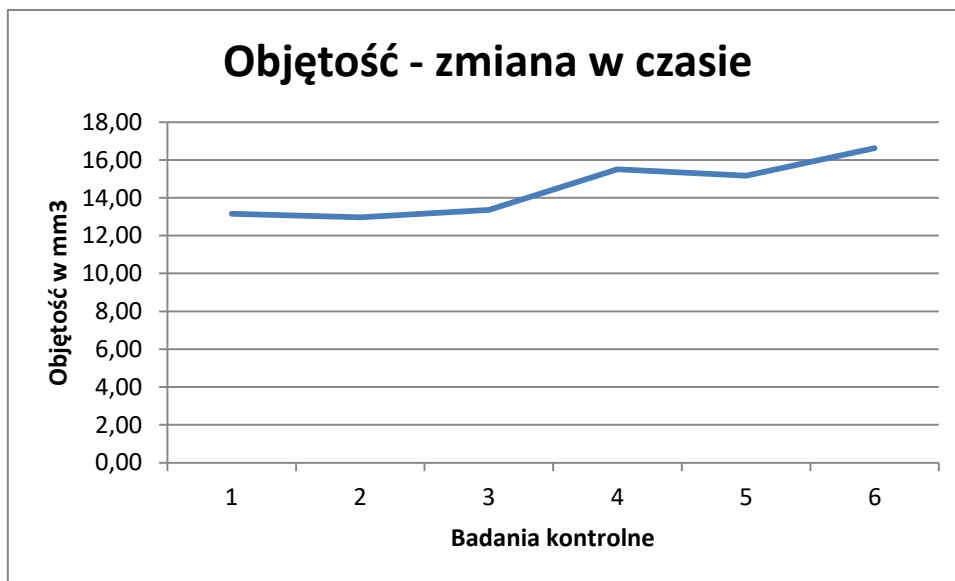
Pacjentka G.M. lat 65 (w momencie włączenia do badania), z VMT w oku prawym oraz w oku lewym (Ryc. 53). Po 1-miesięcznej obserwacji VMT w oku prawym uległo odłączeniu, natomiast oko lewe pozostało pod stałą kontrolą prowadzącego badanie zgodnie z zaplanowaną metodyką. Ostrość widzenia w oku lewym BCVA 5/8 (0,22 w skali logMAR), i z nieprawidłowym testem Amslera. W trakcie obserwacji wykonano 12 badań kontrolnych.



Ryc. 53 B skan uzyskany podczas badania kwalifikującego. W oku lewym obserwowano VMT z całkowicie zaburzoną morfologią dolka, z cystami śródsiatkówkowymi, CRT=589,92 μ m.

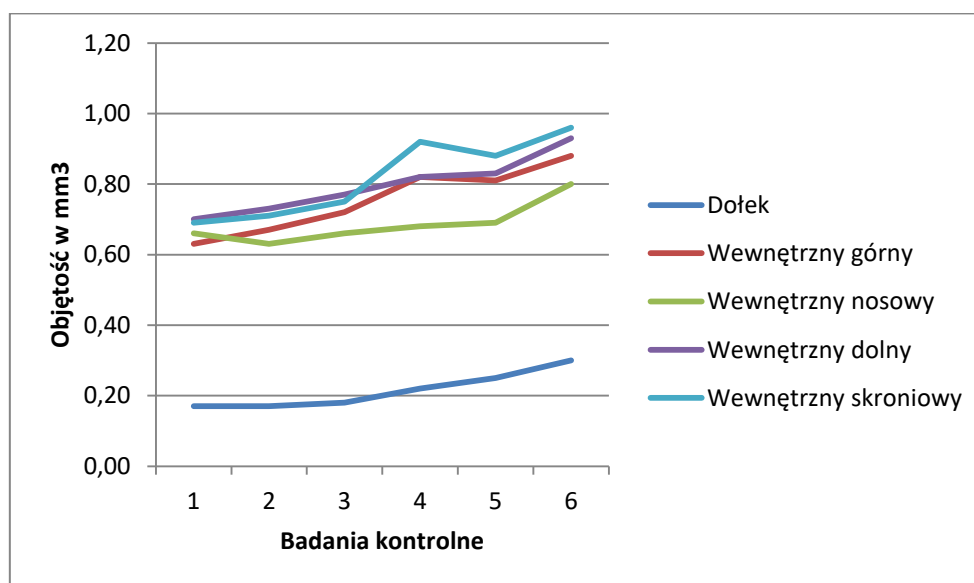
W pierwszym badaniu OCT po analizie danych stwierdzono, że całkowita objętość przestrzeni przedplamkowej w zakresie mapy ETDRS wynosiła 13,14 mm³. Na podstawie wirtualnej mapy wykazano punktowe przyleganie szklistkowo-siatkówkowe o wartości zbliżonej do 0,00. Grubość siatkówki w dołeczku zgodnie z wirtualną mapą wynosiła 589,92 μ m.

Całkowita objętość przestrzeni przedplamkowej obliczona na podstawie wirtualnych map na początku badania wyniosła 13,14 mm³, a następnie 12,97 mm³ w kolejnym badaniu, 13,36 mm³ w trzecim, 15,50 mm³ w czwartym, 15,16 mm³ w piątym i 16,62 mm³ w szóstym badaniu. Zmiany objętości przedstawiono na Ryc. 54.



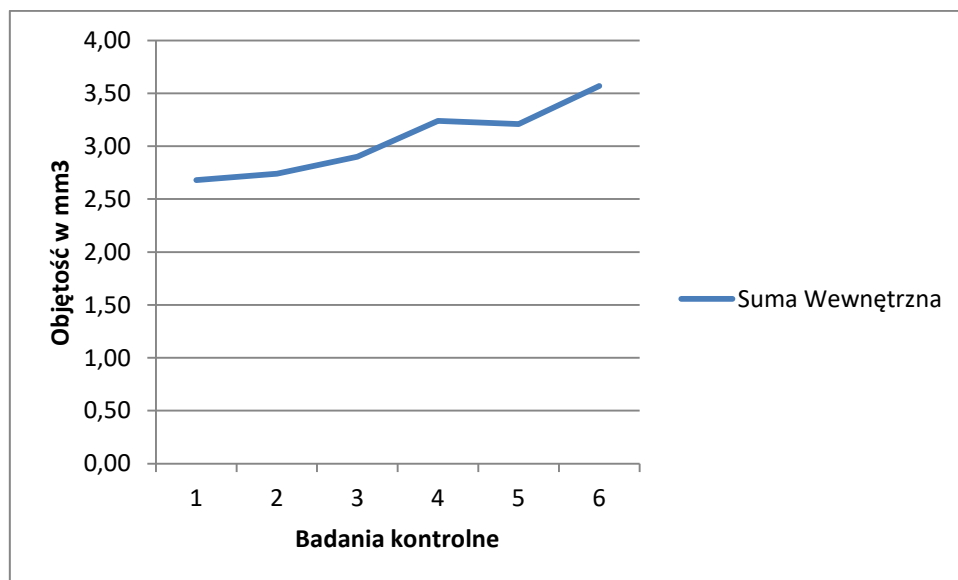
Ryc. 54 Wykres zmian objętości całkowitej przestrzeni przedplamkowej w trakcie badania w obrębie ETDRS.

W pierwszym badaniu w obrębie dołka objętość przestrzeni przedsiatkówkowej wynosiła $0,17 \text{ mm}^3$ i w kolejnych badaniach: $0,17 \text{ mm}^3$ w drugim, 18 mm^3 w trzecim, $0,22 \text{ mm}^3$ w czwartym, $0,25 \text{ mm}^3$ w piątym i $0,30 \text{ mm}^3$ w szóstym badaniu (Ryc. 55). W obszarze wewnętrznego pierścienia plamki objętości przestrzeni przedplamkowej w poszczególnych kwadrantach przyjmowały podobne wartości. W górnym kwadrancie objętość wynosiła $0,63 \text{ mm}^3$ i wzrosła do $0,88 \text{ mm}^3$, w nosowym – $0,66 \text{ mm}^3$ i powiększyła się do $0,80 \text{ mm}^3$, w dolnym – $0,70 \text{ mm}^3$ i zmienił się do $0,93 \text{ mm}^3$, zaś w skroniowym z wyjściowej $0,69 \text{ mm}^3$ wzrosła do $0,96 \text{ mm}^3$.



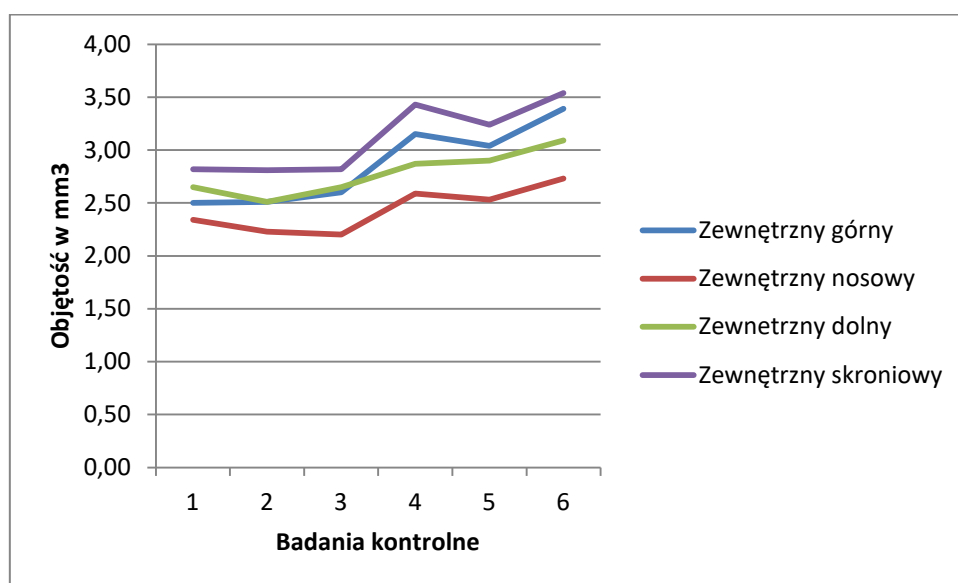
Ryc. 55 Wykres zmian objętości w czasie dla poszczególnych sektorów wewnętrznych plamki i dołka.

Zmiany objętości w obrębie wewnętrznej części plamki (po sumowaniu czterech kwadrantów) przedstawiały się następująco: od 2,68 mm³, 2,74 mm³ w drugim, 2,90 mm³ w trzecim, 3,24 mm³ w czwartym, 3,21 mm³ w piątym, do 3,57 mm³ w ostatnim badaniu. (Ryc. 56).



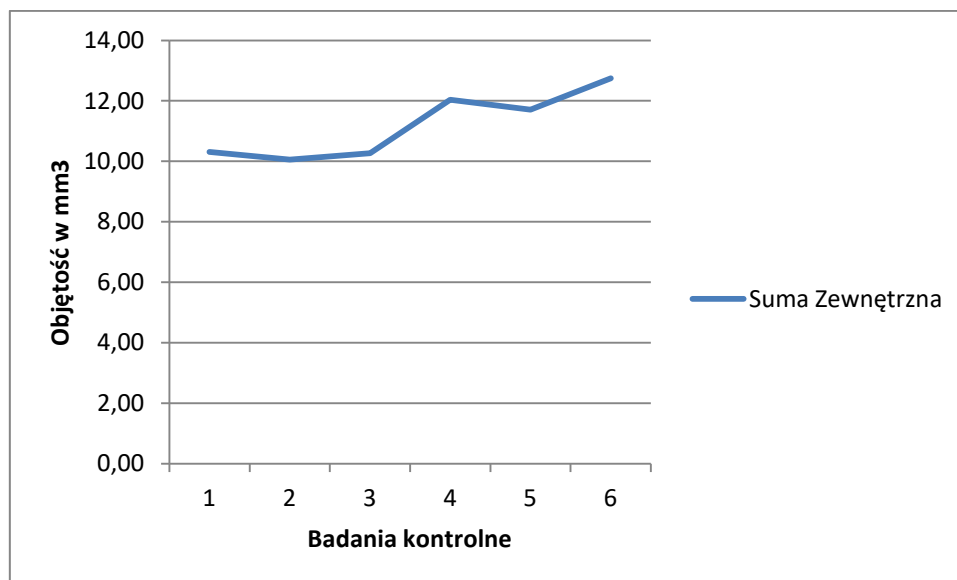
Ryc. 56 Wykres zmiany objętości w czasie w obrębie pierścienia wewnętrznego plamki.

W zewnętrznej części plamki, objętości wyjściowo największe w kwadrancie skroniowym, zmieniały się od 2,82 mm³ i wynosiły odpowiednio 2,81 mm³; 2,82 mm³; 3,43 mm³; 3,24 mm³; 3,54 mm³ w tym kwadrancie w kolejnych badaniach. Dla kwadrantu górnego objętości zmieniały się od 2,50 mm³ do 3,39 mm³; dla kwadrantu dolnego od 2,65 mm³ do 3,09 mm³, zaś dla nosowego od 2,34 mm³ do 2,73 mm³. Pośrednie wartości można prześledzić na Ryc. 57.



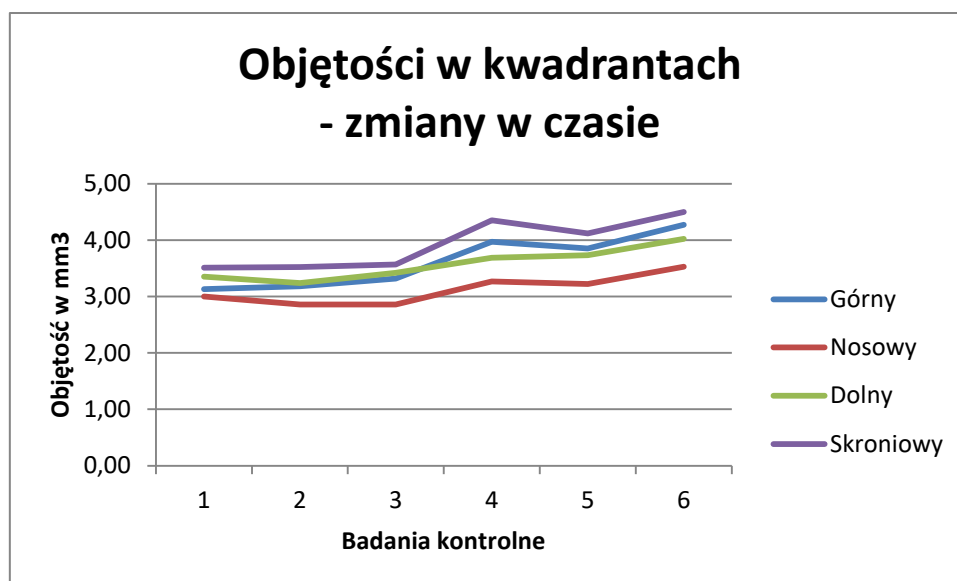
Ryc. 57 Wykres zmian objętości w czasie dla poszczególnych zewnętrznych sektorów plamki.

W zewnętrznej części plamki, objętości (będące sumą objętości wszystkich kwadrantów) zmieniały się od 10,31 mm³ i wynosiły odpowiednio 10,06 mm³; 10,27 mm³; 12,04 mm³; 11,71 mm³; 12,75 mm³ w tym obszarze w kolejnych badaniach (Ryc. 58).



Ryc. 58 Wykres zmiany objętości w czasie w obrębie pierścienia zewnętrznego plamki.

Objętości dla poszczególnych sektorów: górnego (sumy zewnętrznego + wewnętrznego pierścienia) wynosiły 3,13 mm³, 3,18 mm³, 3,32 mm³, 3,97 mm³, 3,85 mm³ i 4,27 mm³ w czasie kolejnych wizyt; dla nosowego –to było: 3,00 mm³, 2,86 mm³, 2,86 mm³, 3,27 mm³, 3,22 mm³ i 3,53 mm³; dla dolnego odpowiednio: 3,35 mm³, 3,24 mm³, 3,42 mm³, 3,69 mm³, 3,73 mm³ i 4,02 mm³ i analogicznie dla skroniowego: 3,51 mm³, 3,52 mm³, 3,57 mm³, 4,35 mm³, 4,12 mm³ i 4,50 mm³. Wyniki dla poszczególnych sektorów przedstawia Ryc. 59.

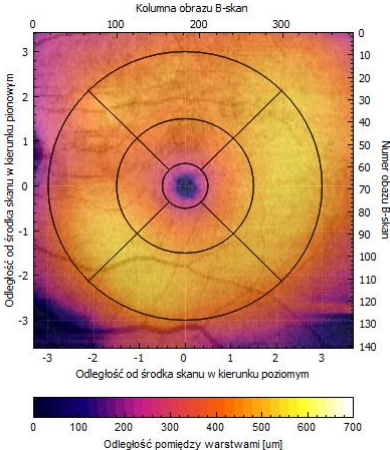
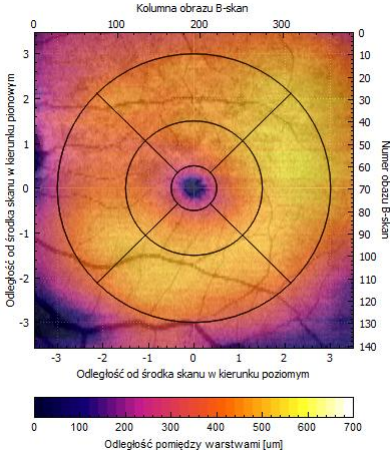
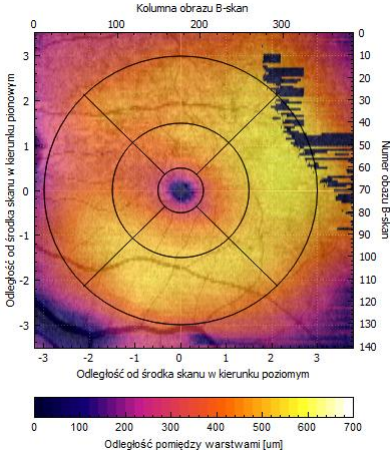
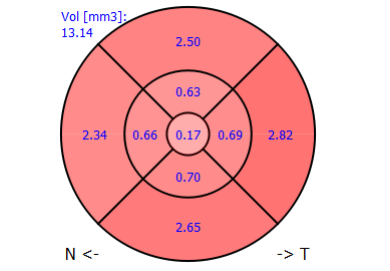
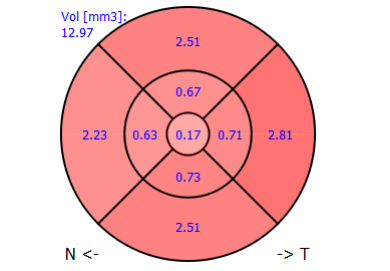
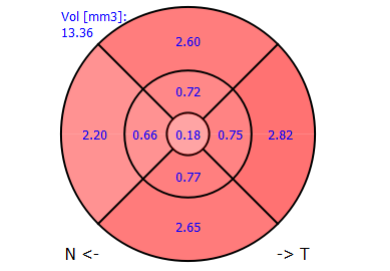
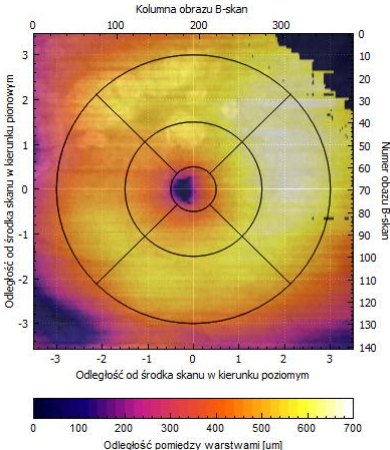
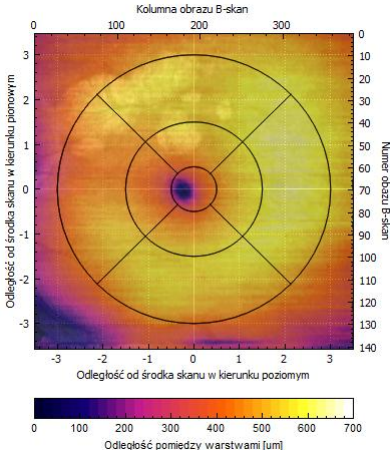
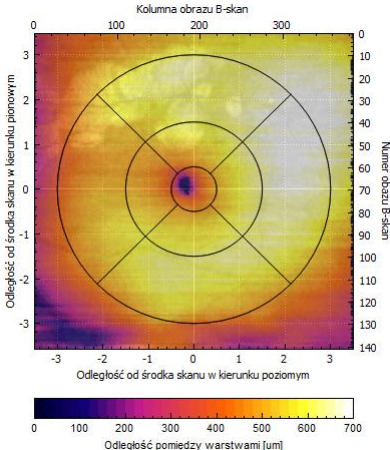
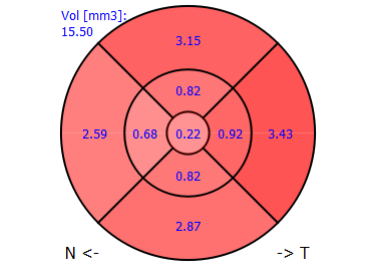
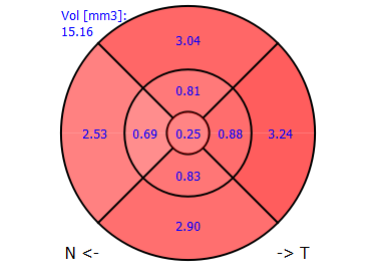
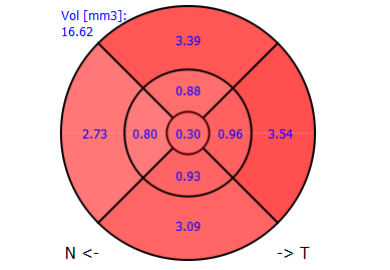


Ryc. 59 Wykres zmian objętości w czasie dla poszczególnych sektorów górnego, nosowego, dolnego i skroniowego.

Przyleganie szkliskowo-plamkowe w badanym polu w obrębie mapy ETDRS według dostarczonych w programie OCTAnnotate danych w pierwszym badaniu bliskie było 0,00 mm², w następnych badaniach odpowiednio 0,02 mm², 0,03 mm², 0,04 mm², po czym ponownie w piątym i szóstym badaniu bliskie było 0,00 mm².

Największy dystans pomiędzy siatkówką a tylną powierzchnią ciała szklanego w obrębie kwadrantów zewnętrznych był w części skroniowej, nieco mniejszy w strefach górnej i dolnej, co ma swoje odzwierciedlenie w barwnych wirtualnych mapach przedstawionych w Tabeli 12.

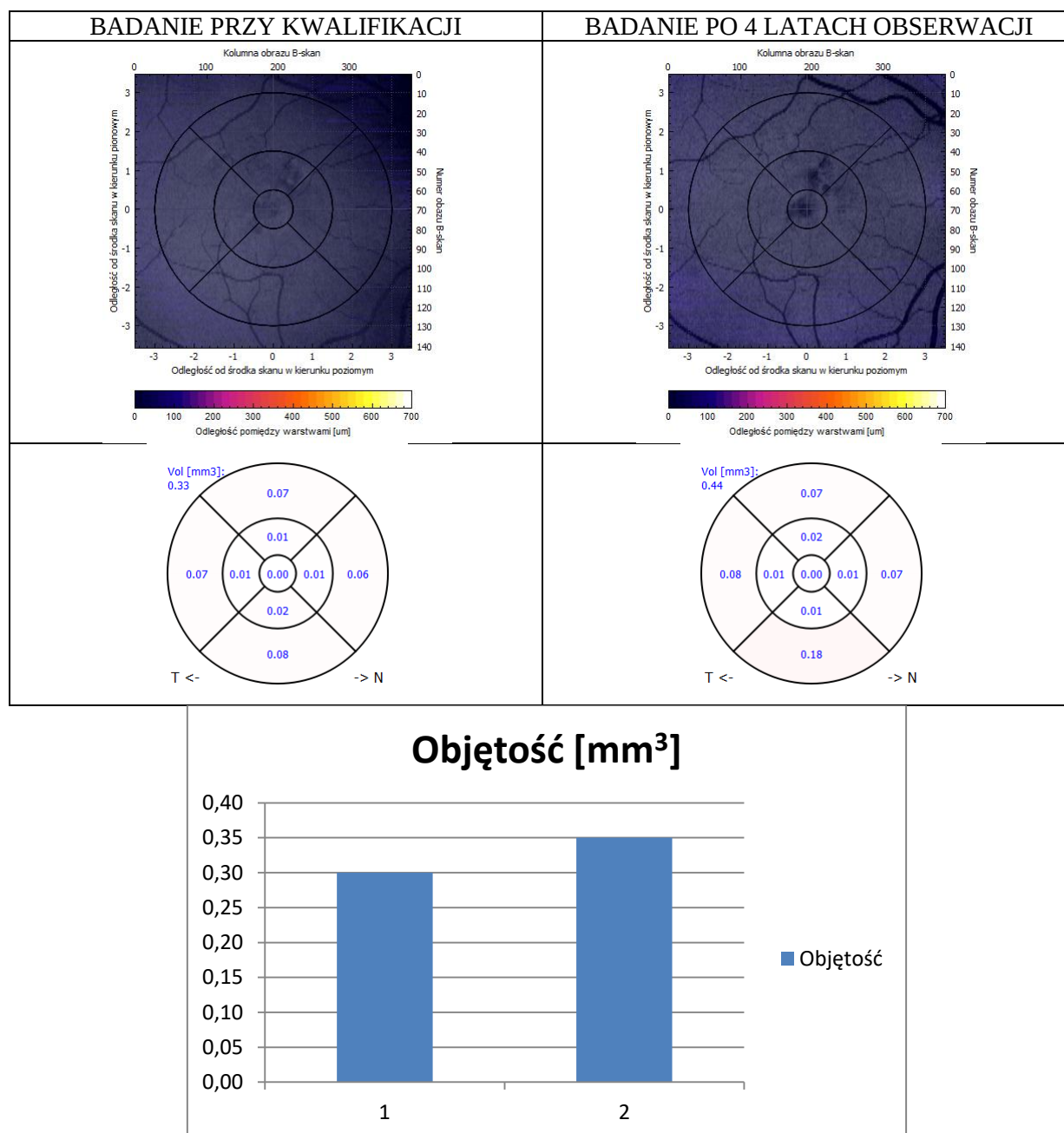
Tabela 12 Barwne mapy z automatycznie posegmentowanymi naczyniami krwionośnymi oraz odpowiadające im mapy ETDRS z naniesionymi objętościami przestrzeni przedplamkowej w poszczególnych sektorach w kolejnych badaniach kontrolnych

BADANIE 1	BADANIE 2 po ½ roku	BADANIE 3 po 1 roku
		
		
BADANIE 4 po 2 latach	BADANIE 5 po 3 latach	BADANIE 6- po 4 latach
		
		

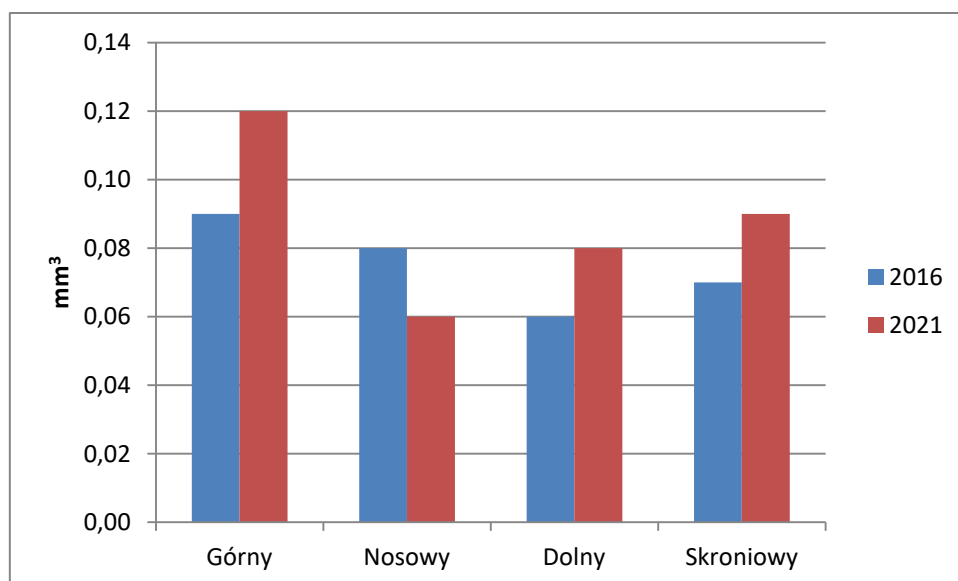
Przykład 3 przedstawia najmniejsze obserwowane zmiany objętości przestrzeni przedplamkowej dla VMA w przeciągu 4 lat obserwacji.

Pacjentka E.D. 1.48 z VMA w oku lewym, BCVA w dniu włączenia do obserwacji 0,8 (logMar 0,2) i test Amslera ujemny. Barwne mapy ETDRS i mapy objętości przestrzeni przedplamkowej przedstawione zostały w Tabeli 13., zmiany całkowitej objętości przestrzeni przedplamkowej na Ryc. 60 i zmiany objętości w poszczególnych kwadrantach na Ryc. 61.

Tabela 13 Mapy barwne i mapy objętości przestrzeni przedplamkowej dla pacjentki E.D.

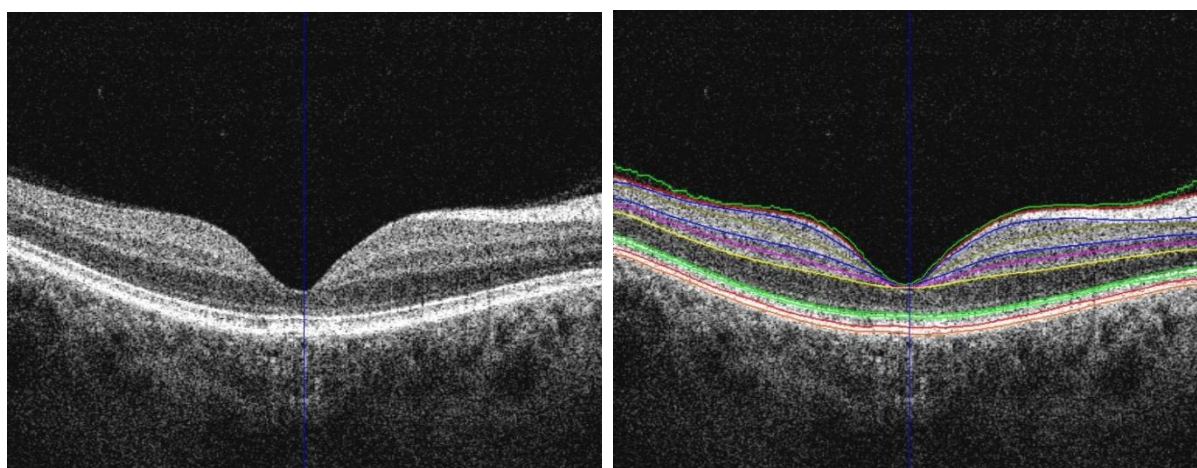


Ryc. 60 Wykres zmian objętości całkowitej przestrzeni przedplamkowej u pacjentki E.D.
1-badanie w 2016r.; 2-badanie w 2021r.

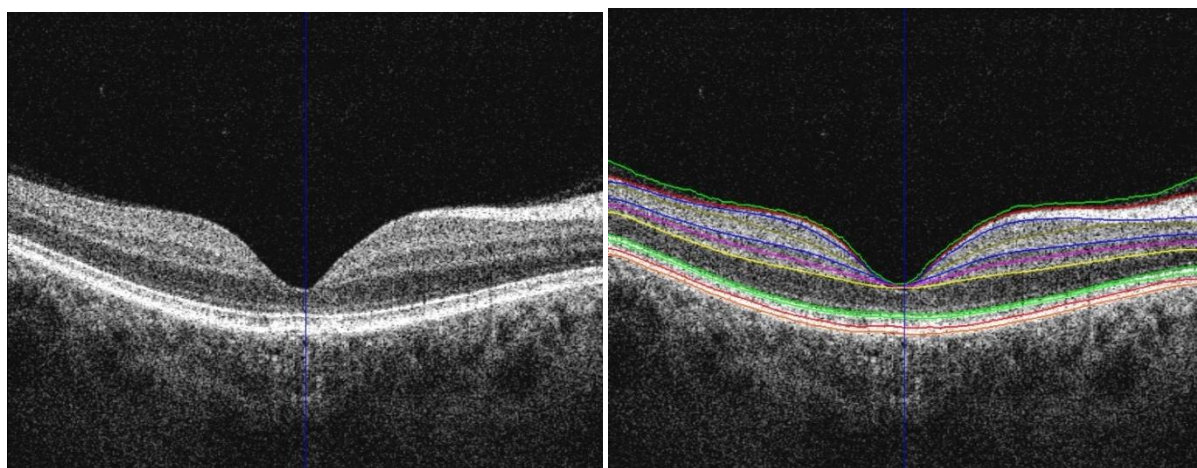


Ryc. 61 Wykres zmian objętości przestrzeni przedplamkowej w poszczególnych kwadrantach mapy ETDRS u pacjentki E.D.

Na Ryc. 62 i 63 przedstawione są B-skany uzyskane podczas kolejnych wizyt pacjentki E.D w 2017 i 2021 roku.



Ryc. 62 B-skan przedstawiający VMA w 2016, po prawej po segmentacji.

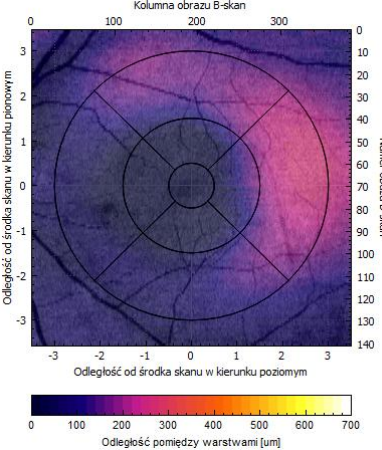
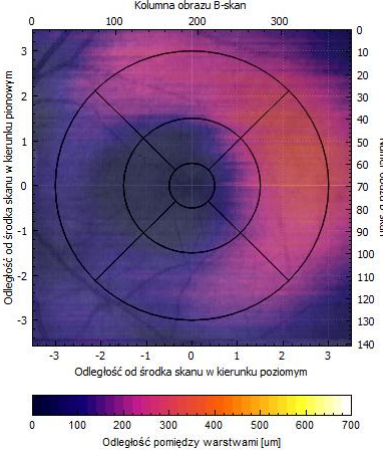
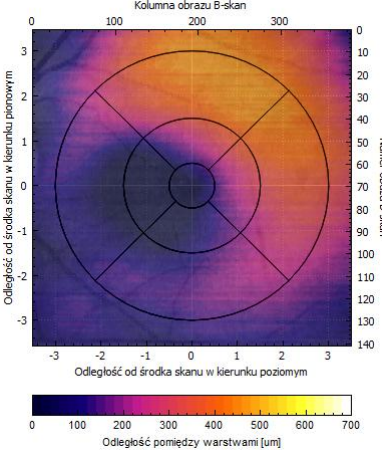
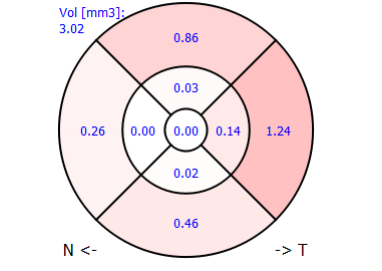
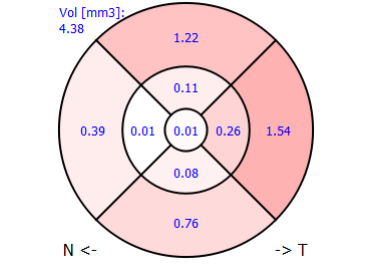
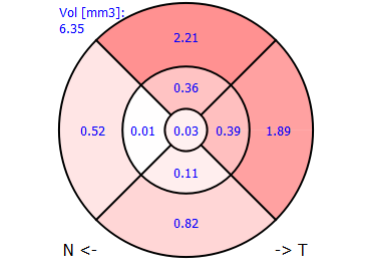


Ryc. 63 B-skan przedstawiający VMA w 2021, po prawej po segmentacji.

Przykład 4 przedstawia przypadek pacjenta o największych obserwowanych zmianach objętości przestrzeni przedplamkowej dla VMA w przeciągu 3 lat obserwacji.

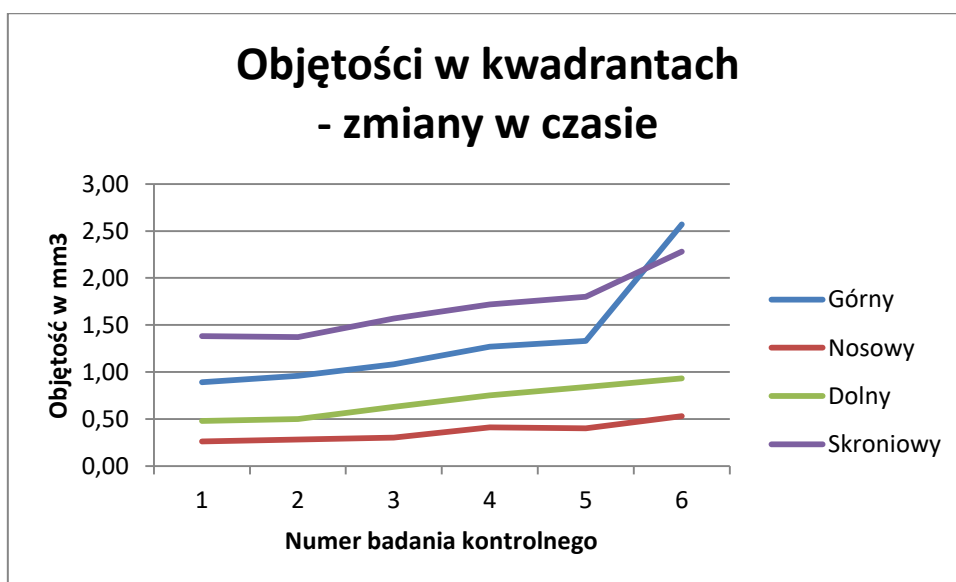
Pacjent J.K. lat 67 (w momencie włączenia do obserwacji), BCVA 1,0 (logMar 0,0) oka lewego i ujemny test Amslera. Barwne mapy ETDRS i mapy objętości przestrzeni przedplamkowej przedstawione zostały w Tabeli 14, zmiany całkowitej objętości przestrzeni przedplamkowej na Ryc. 64, zmiany objętości w poszczególnych kwadrantach na Ryc. 65.

Tabela 14 Mapy barwne i mapy objętości przestrzeni przedplamkowej dla pacjenta J.K.

BADANIE 1	BADANIE PO 2 LATACH OBSERWACJI	BADANIE PO 3 LATACH OBSERWACJI
		
		

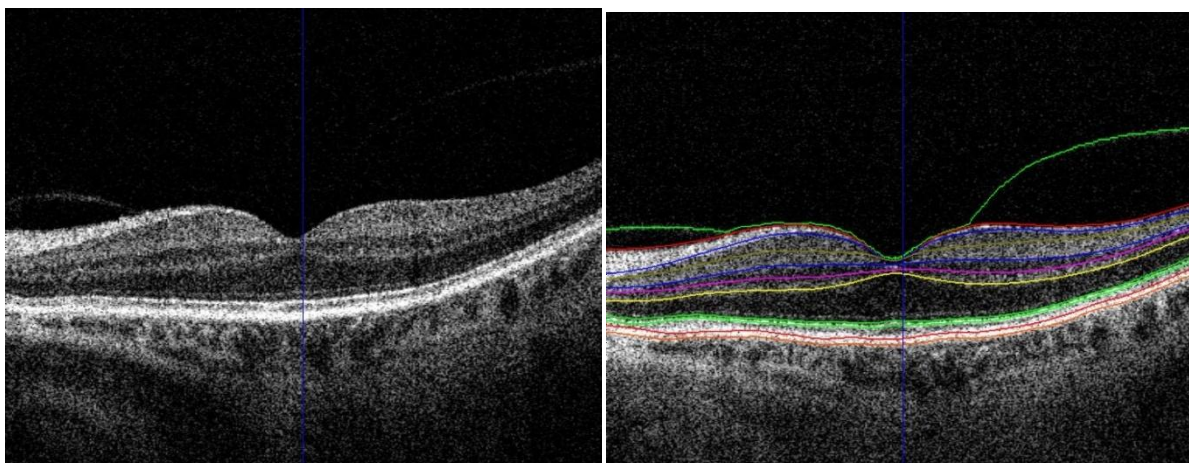


Ryc. 64 Wykres zmian objętości całkowitej przestrzeni przedplamkowej u pacjenta J.K.

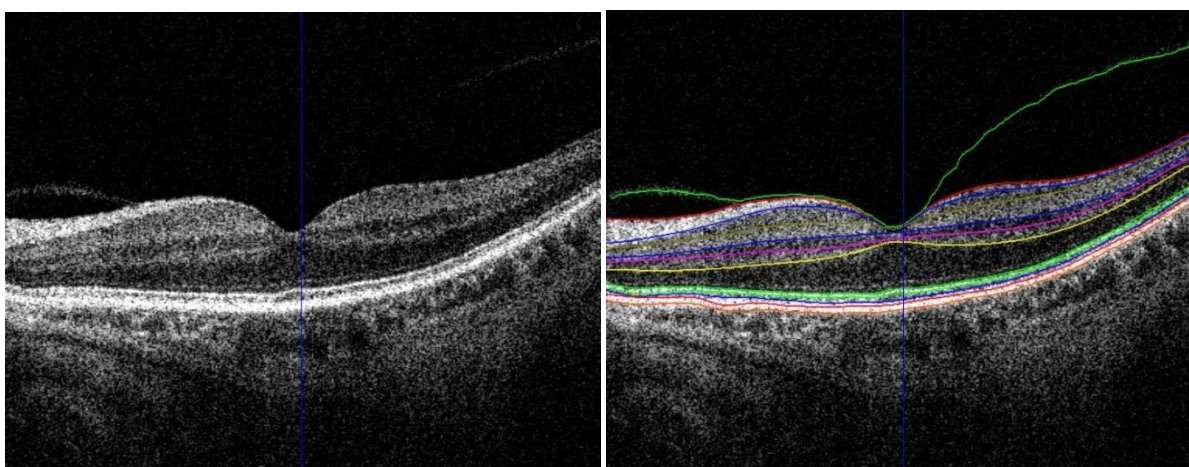


Ryc. 65 Wykres zmian objętości przestrzeni przedplamkowej w poszczególnych kwadrantach mapy ETDRS u pacjenta J.K.

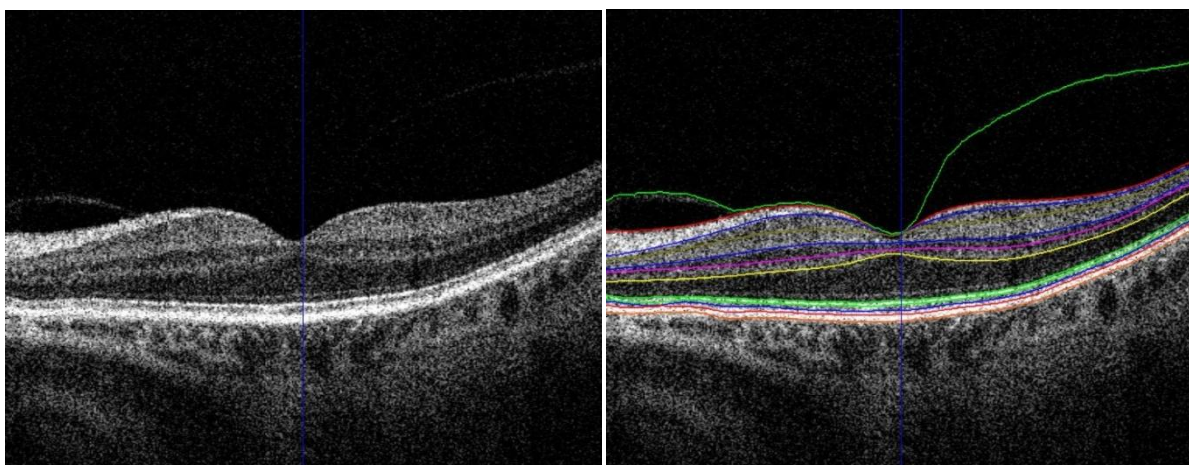
Na Ryc. 66, 67 i 68 przedstawione są B-skany uzyskane podczas kolejnych wizyt pacjenta J.K., począwszy od 2017 do 2020 roku.



Ryc. 66 B-skan przedstawiający VMA w 2017, po prawej po segmentacji.



Ryc. 67 B-skan przedstawiający VMA w 2019, po prawej po segmentacji.



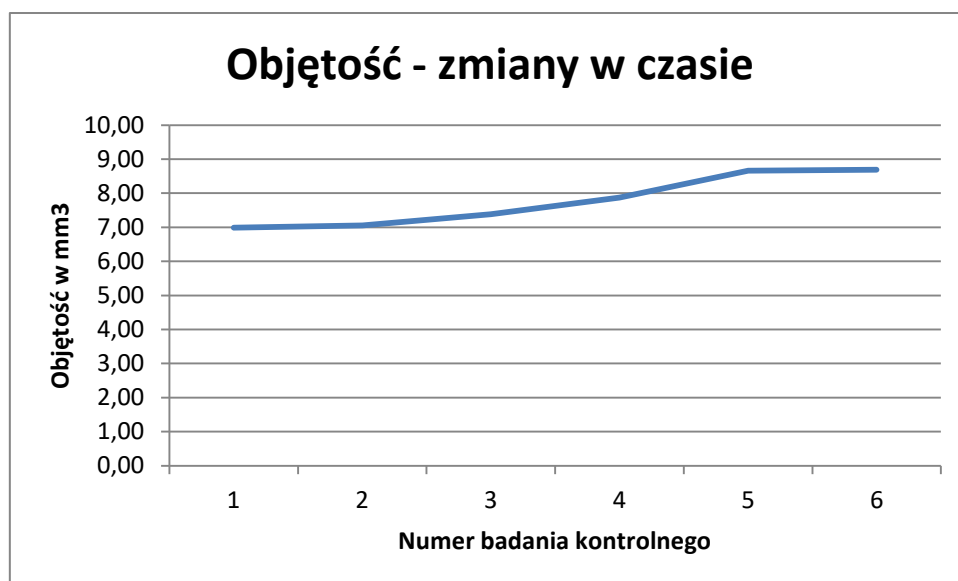
Ryc. 68 B-skan przedstawiający VMA w 2020, po prawej po segmentacji.

Przykład 5 przedstawia najmniejsze obserwowane zmiany objętości przestrzeni przedplamkowej dla VMT w przeciągu 3 lat obserwacji.

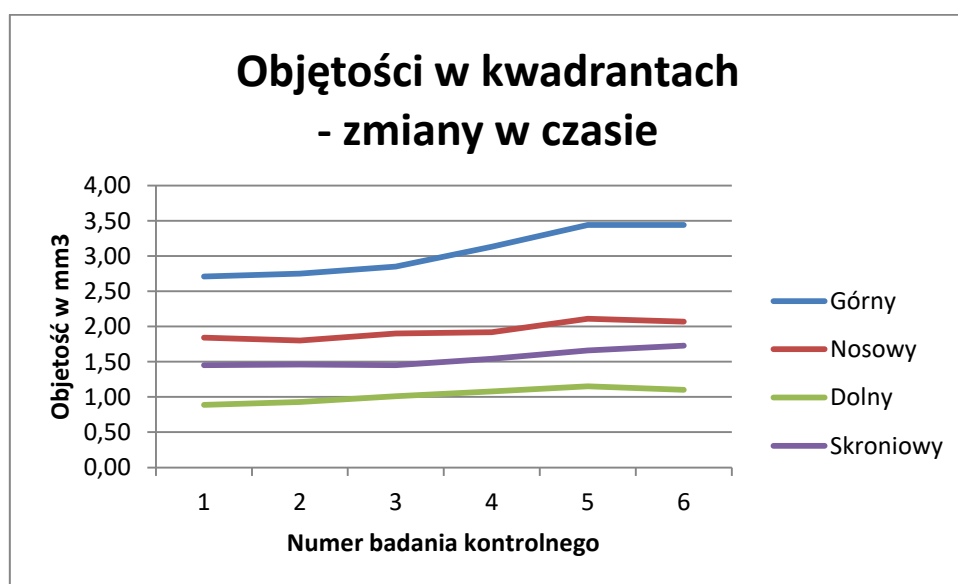
Pacjentka I.D. 1.59 z VMT z oku lewym, BCVA w dniu włączenia do obserwacji 1,0 (logMar 0,0) i test Amslera ujemny. Barwne mapy ETDRS i mapy objętości przestrzeni przedplamkowej przedstawione zostały w Tabeli 15, zmiany całkowitej objętości przestrzeni przedplamkowej na Ryc. 69 i zmiany objętości w poszczególnych kwadrantach na Ryc. 70.

Tabela 15 Mapy barwne i mapy objętości przestrzeni przedplamkowej dla pacjentki I.D.

BADANIE 1	BADANIE PO 1,5 ROKU OBSERWACJI	BADANIE PO 3 LATACH OBSERWACJI

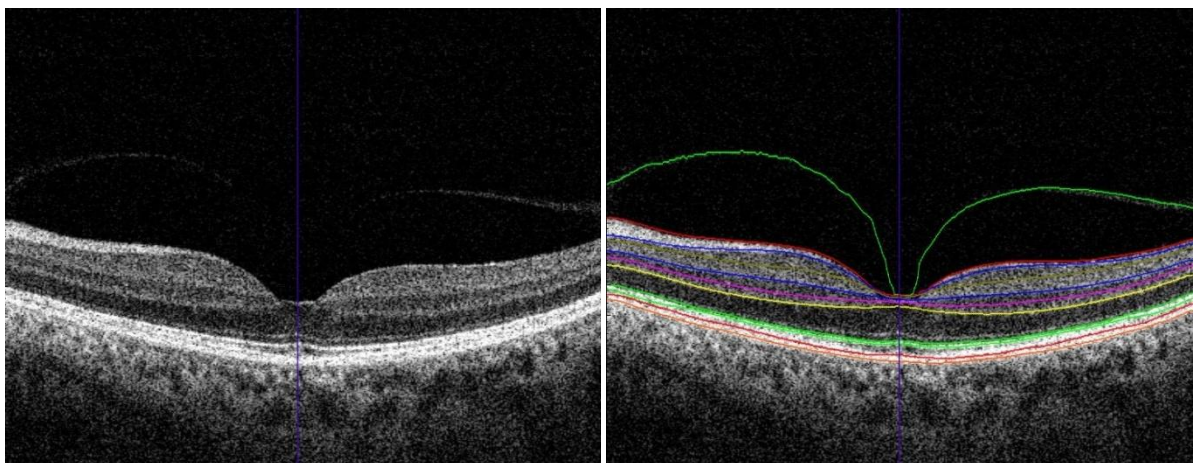


Ryc. 69 Wykres zmiany całkowitej objętości przestrzeni przedplamkowej w czasie obserwacji.

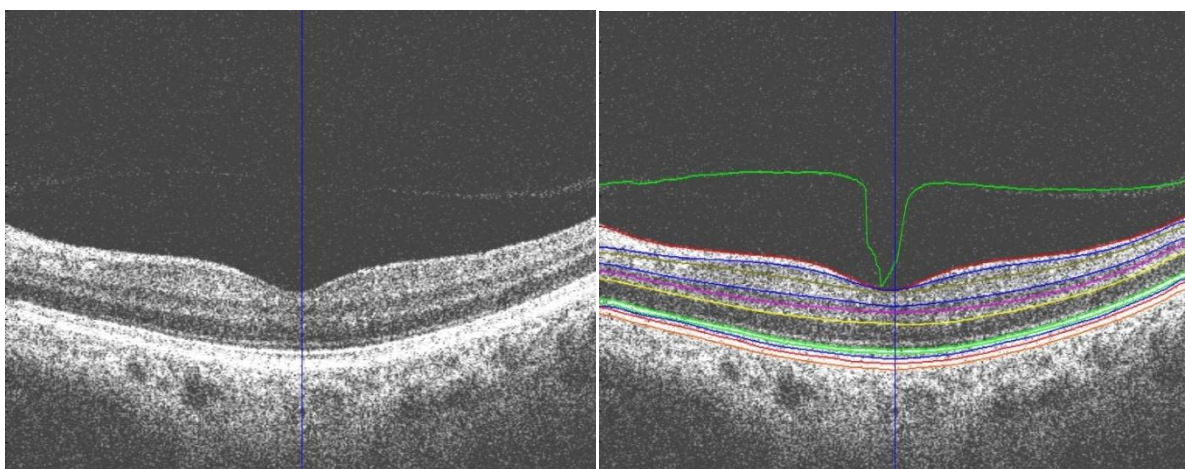


Ryc. 70 Wykres zmiany objętości w poszczególnych kwadrantach w czasie obserwacji.

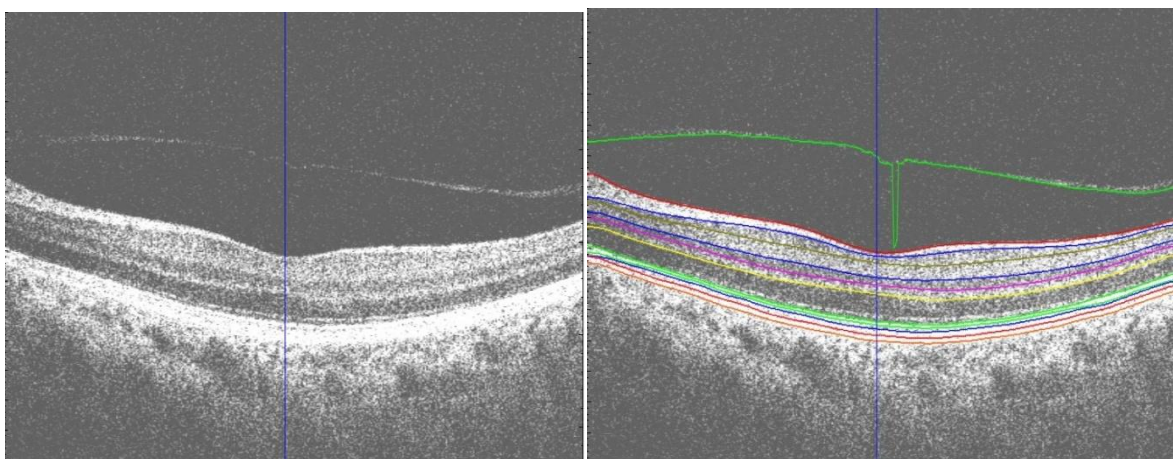
Na Ryc. 71, 72 i 73 przedstawione są B-skany uzyskane podczas kolejnych wizyt pacjenta I.D. począwszy od 2017 do 2020 roku.



Ryc. 71 B-skan przedstawiający VMT w 2017, obok po segmentacji.



Ryc. 72 B-skan przedstawiający VMT w 2019, obok po segmentacji.

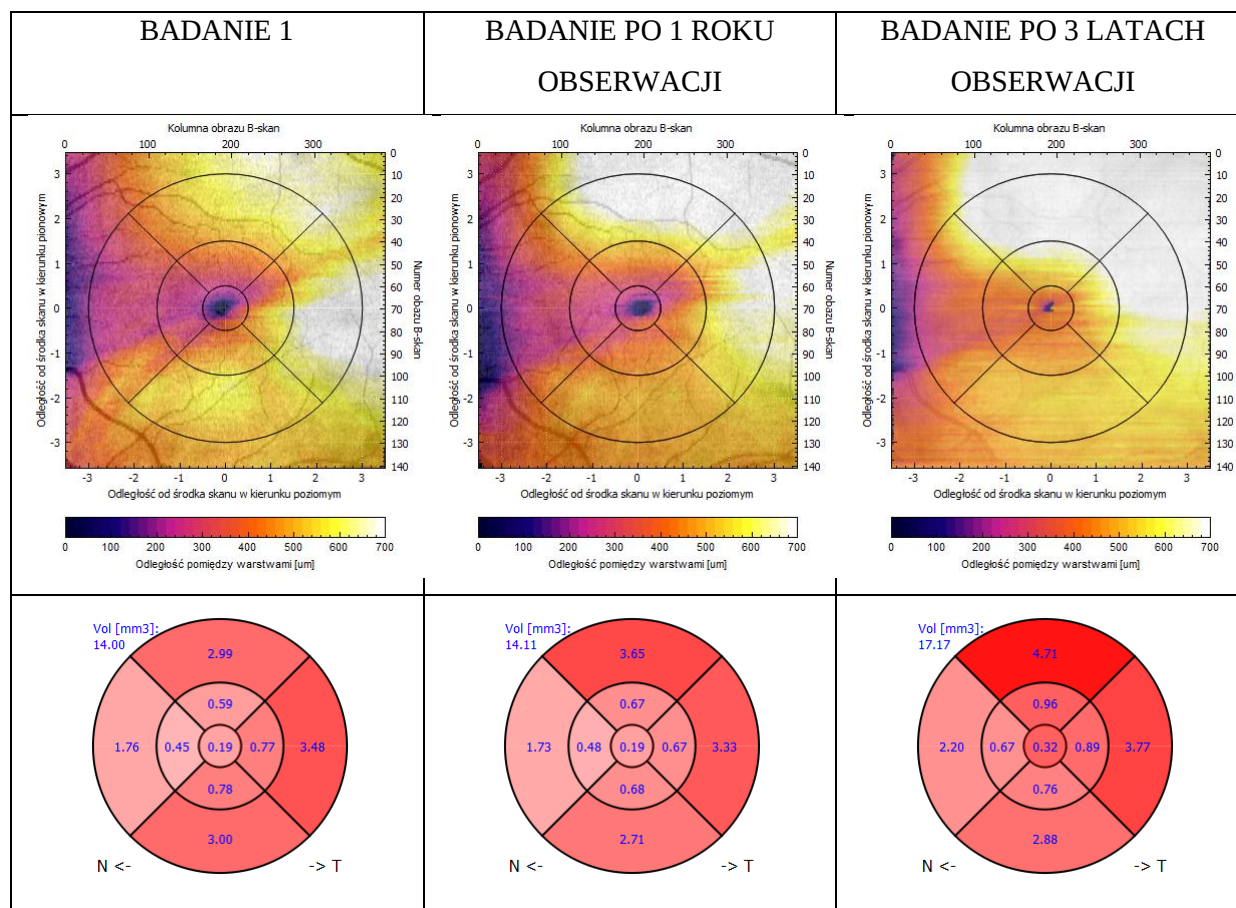


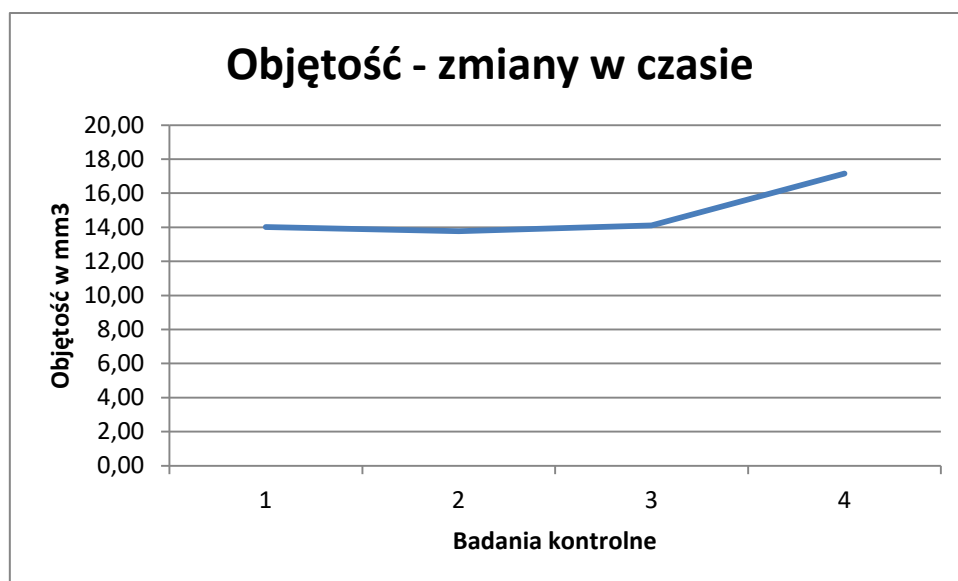
Ryc. 73 B-skan przedstawiający VMT w 2020, obok po segmentacji (zwiększona jasność pozwala lepiej uwidocznć linię PCV).

Przykład 6 przedstawia największe obserwowane w przeciągu 3 lat zmiany objętości przestrzeni przedplamkowej dla VMT.

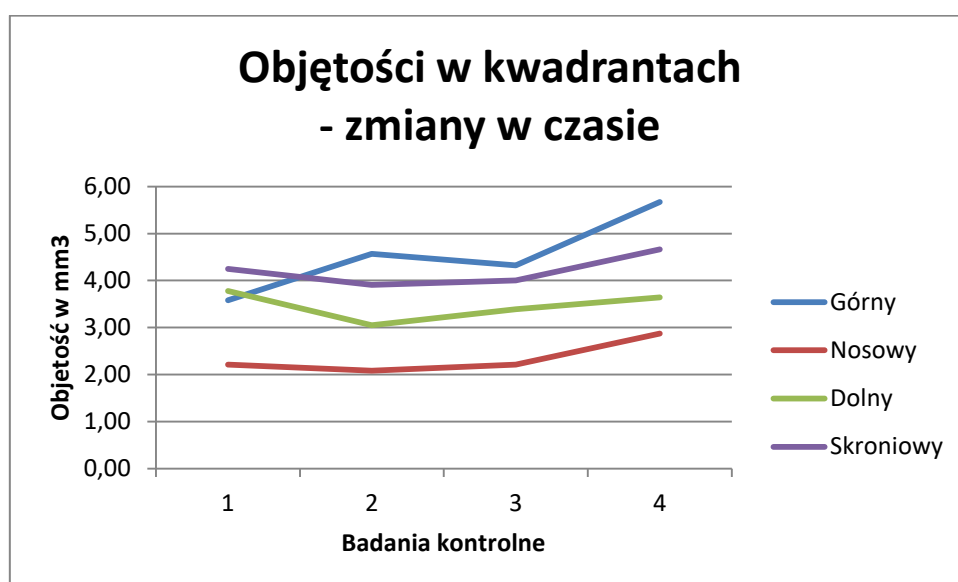
Pacjentka U.D. 1.74 z VMT w oku lewym, BCVA w dniu włączenia do obserwacji 1,0 (logMar 0,0) i test Amslera ujemny. Barwne mapy ETDRS i mapy objętości przestrzeni przedplamkowej przedstawione zostały w Tabeli 16, zmiany całkowitej objętości przestrzeni przedplamkowej na Ryc. 74 i zmiany objętości w poszczególnych kwadrantach na Ryc.75.

Tabela 16 Mapy barwne i mapy objętości przestrzeni przedplamkowej dla pacjentki U.D.



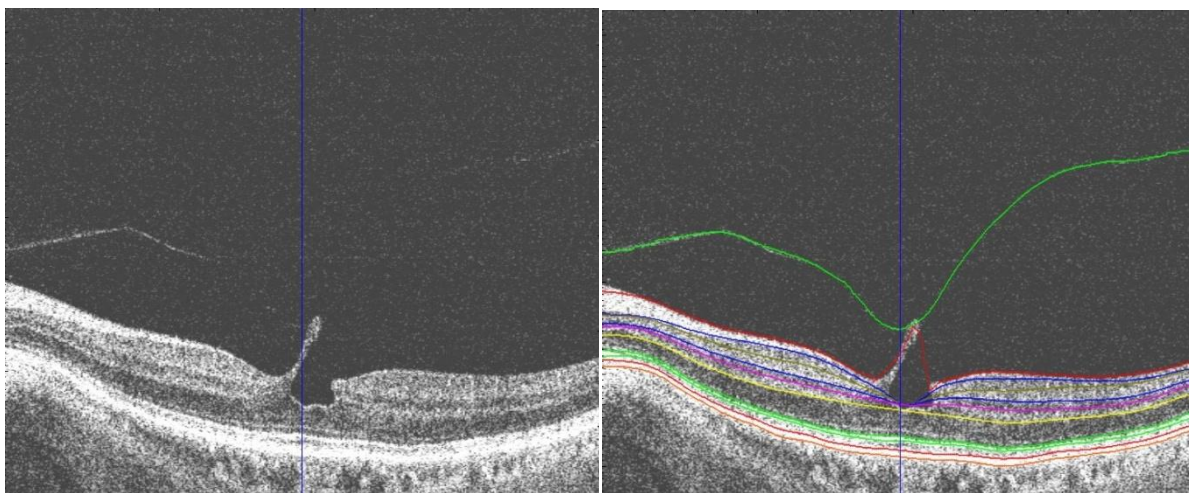


Ryc. 74 Wykres zmiany całkowitej objętości przestrzeni przedplamkowej w czasie obserwacji.

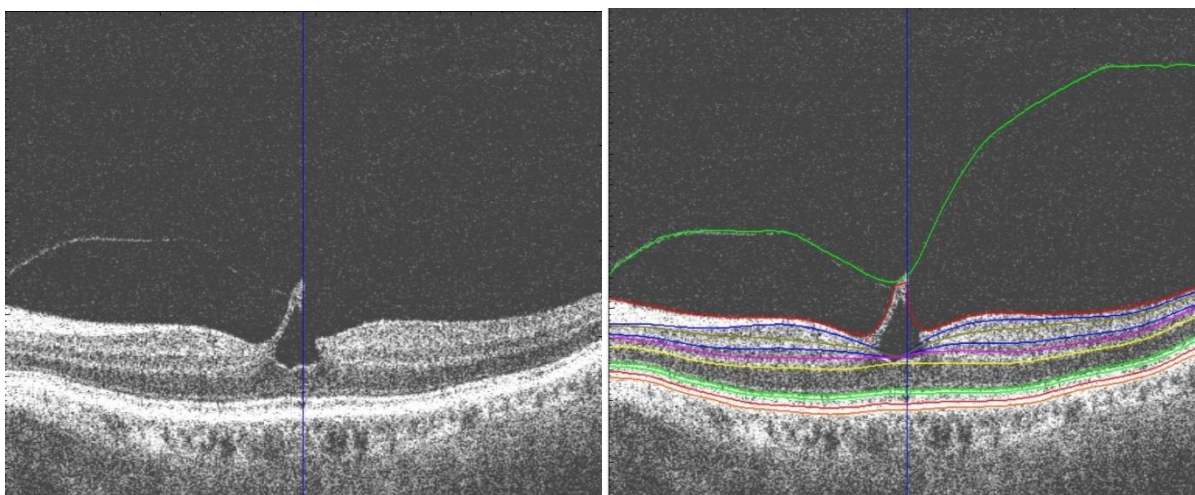


Ryc. 75 Wykres zmiany objętości w poszczególnych kwadrantach.

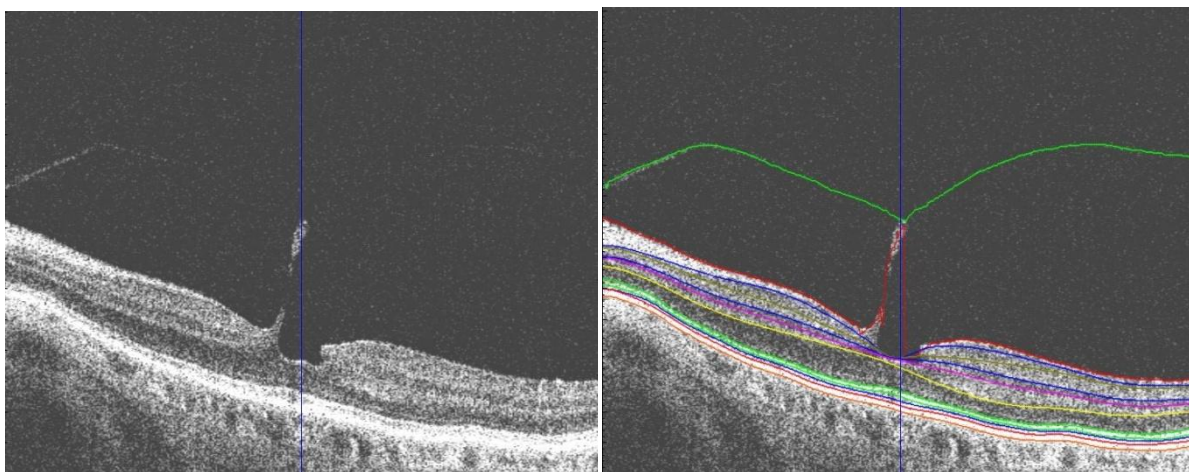
Na Ryc. 76, 77 i 78 przedstawiono B-skany uzyskane podczas kolejnych wizyt pacjenta U.D. począwszy od 2017 do 2020 roku.



Ryc. 76 B-skan przedstawiający VMT w 2017, po prawej po segmentacji.



Ryc. 77 B-skan przedstawiający VMT w 2018, obok po segmentacji.



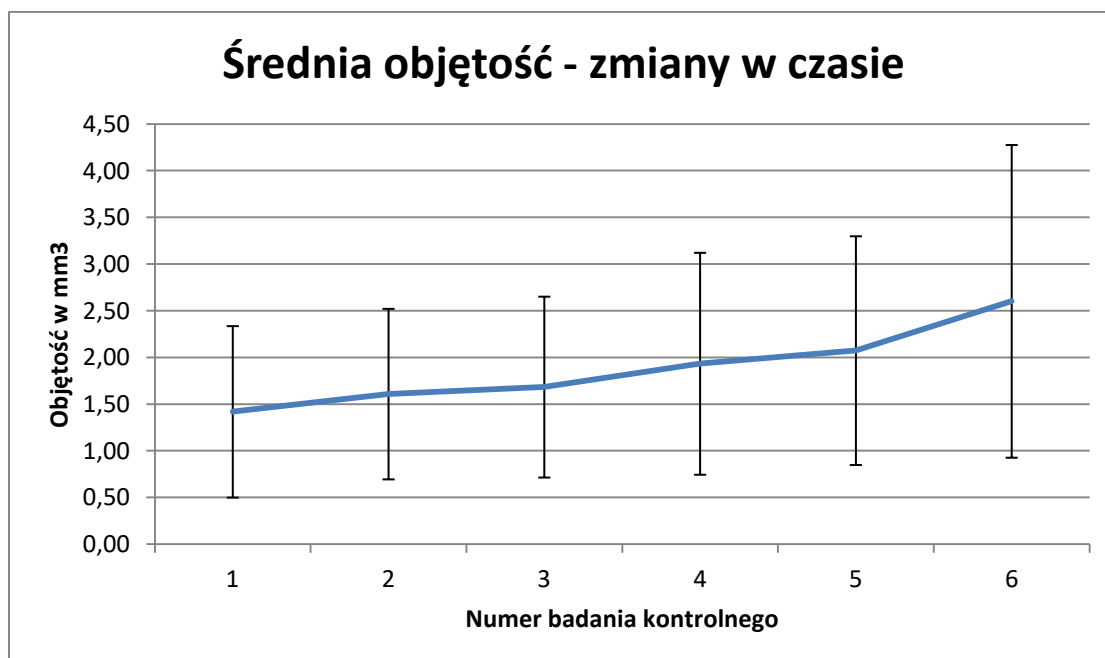
Ryc. 78 B-skan przedstawiający VMT w 2020, obok po segmentacji.

4.3 Zmiany objętości pomiędzy ILM a PCV dla VMA

Na podstawie 2-letnich obserwacji grupy wybranych do badania pacjentów z rozpoznaniem adhezji szkliskowo-plamkowej i zebranych wyników uzyskanych na podstawie badania OCT dokonano obliczeń objętości przestrzeni przedplamkowej dla każdego badanego oka. Przestrzeń przedsiatkówkowa została obliczona w oparciu o wyznaczone wcześniej linie PCV i ILM na każdym B-skane na podstawie automatycznej i następnie ręcznie poprawionej segmentacji tych warstw.

W grupie pacjentów z rozpoznaniem VMA znalazło się 17 osób, w tym 11 kobiet i 6 mężczyzn. Dla tej grupy pacjentów obliczono następujące parametry: średnią objętość przestrzeni przedsiatkówkowej i objętości przestrzeni przedsiatkówkowej dla poszczególnych kwadrantów mapy ETDRS.

Jednym z określanych parametrów była średnia objętość przestrzeni przedplamkowej - suma dla badanych oczu wszystkich pacjentów. W pierwszym badaniu kontrolnym objętość ta wynosiła $1,42 \pm 0,92 \text{ mm}^3$, w drugim $1,61 \pm 0,91 \text{ mm}^3$, w trzecim $1,68 \pm 0,97 \text{ mm}^3$, w czwartym $1,93 \pm 1,18 \text{ mm}^3$ w następnym $2,07 \pm 1,22 \text{ mm}^3$, w szóstym $2,60 \pm 1,67 \text{ mm}^3$. Średnia wartość dla całej grupy zmieniła się od $1,42 \pm 0,92 \text{ mm}^3$ do $2,60 \pm 1,67 \text{ mm}^3$. Wyniki przedstawiono graficznie na Ryc. 79.



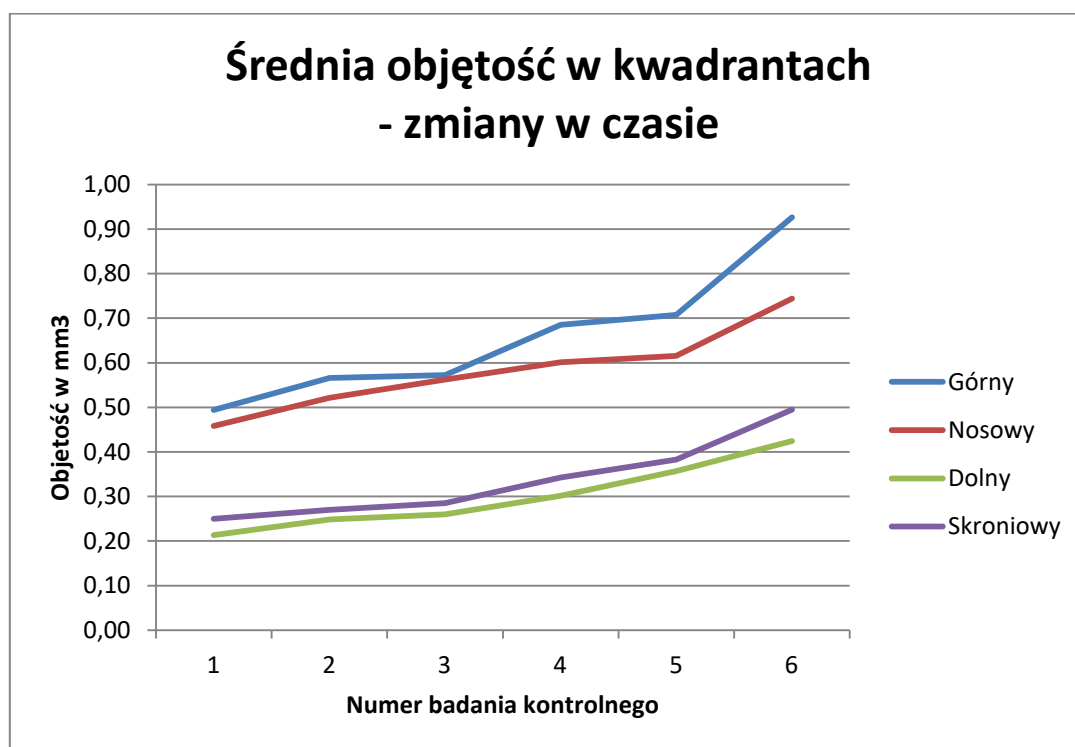
Ryc. 79 Wykres zmian średniej objętości przestrzeni przedplamkowej z zaznaczonymi odchyleniami standardowymi w kolejnych badaniach kontrolnych po 3, 6, 9, 12 i 18 miesiącach dla badanej grupy z VMA.

Analizując wartość średnich objętości przestrzeni przedplamkowej, która jest sumą dla wszystkich badanych oczu (Ryc. 79) można zauważyć wzrost wartości w zakresie od $1,42 \pm 0,92 \text{ mm}^3$ do $2,60 \pm 1,67 \text{ mm}^3$ w trakcie całego okresu obserwacji.

Kolejnymi wyznaczanymi parametrami były średnie objętości przestrzeni przedplamkowej dla poszczególnych kwadrantów: górnego, nosowego, dolnego i skroniowego mapy ETDRS. Wartości oznaczane były dla całej grupy pacjentów. Wyniki zostały zebrane i przedstawione w Tabeli 17. Graficznie zmiany średnich wartości objętości przestrzeni przedplamkowej dla poszczególnych sektorów w kolejnych badaniach zaprezentowane na Ryc. 80.

Tabela 17 Wartości średnich objętości przestrzeni przedplamkowej w kwadrantach górnym, nosowym, dolnym i skroniowym mapy ETDRS w kolejnych badaniach dla całej badanej grupy pacjentów

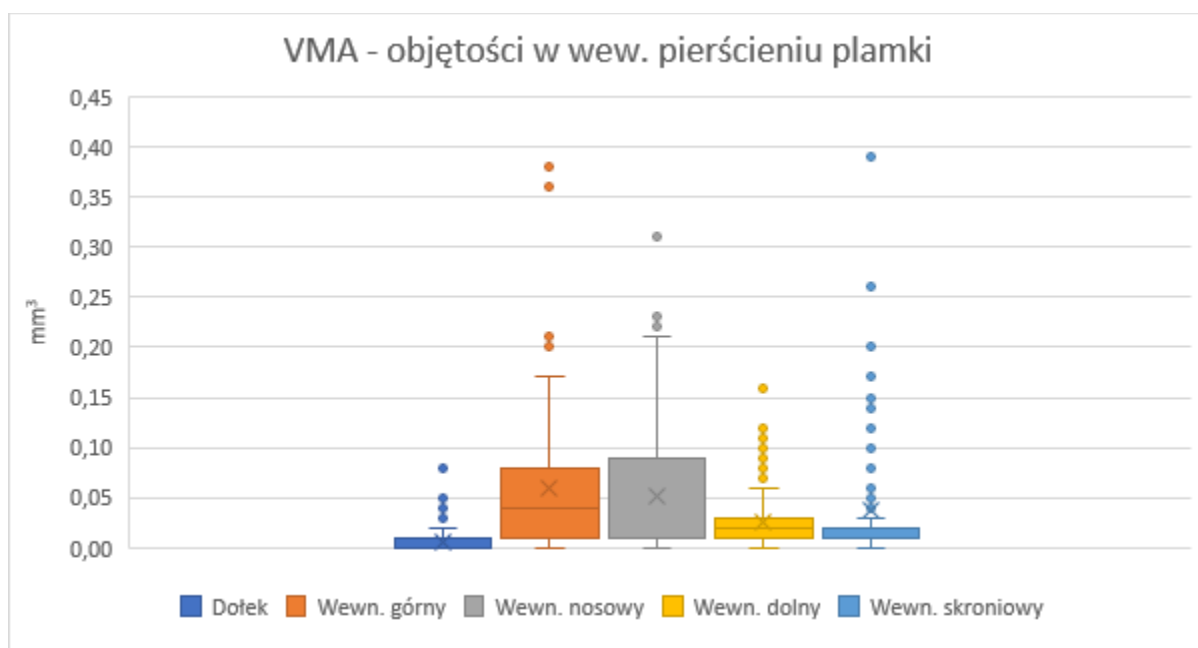
BADANIE	GÓRNY [mm ³]	NOSOWY [mm ³]	DOLNY [mm ³]	SKRONIOWY [mm ³]
1	$0,49 \pm 0,31$	$0,46 \pm 0,33$	$0,21 \pm 0,13$	$0,25 \pm 0,48$
2	$0,57 \pm 0,31$	$0,52 \pm 0,34$	$0,25 \pm 0,14$	$0,27 \pm 0,48$
3	$0,57 \pm 0,30$	$0,56 \pm 0,37$	$0,26 \pm 0,17$	$0,29 \pm 0,52$
4	$0,69 \pm 0,41$	$0,60 \pm 0,39$	$0,30 \pm 0,20$	$0,34 \pm 0,53$
5	$0,71 \pm 0,41$	$0,62 \pm 0,38$	$0,36 \pm 0,23$	$0,38 \pm 0,55$
6	$0,93 \pm 0,66$	$0,74 \pm 0,50$	$0,42 \pm 0,25$	$0,50 \pm 0,64$



Ryc. 80 Wykres przedstawiający zmiany średniej objętości przestrzeni przedplamkowej w poszczególnych kwadrantach podczas kolejnych badań w całej grupie pacjentów.

Rozpatrując zmiany średniej objętości przestrzeni przedplamkowej w poszczególnych kwadrantach, obserwuje się stałą tendencję wzrostową we wszystkich sektorach, przy czym największe wartości występowały w kwadrancie górnym i w nosowym, mniejsze w dolnym i skroniowym (Ryc. 80).

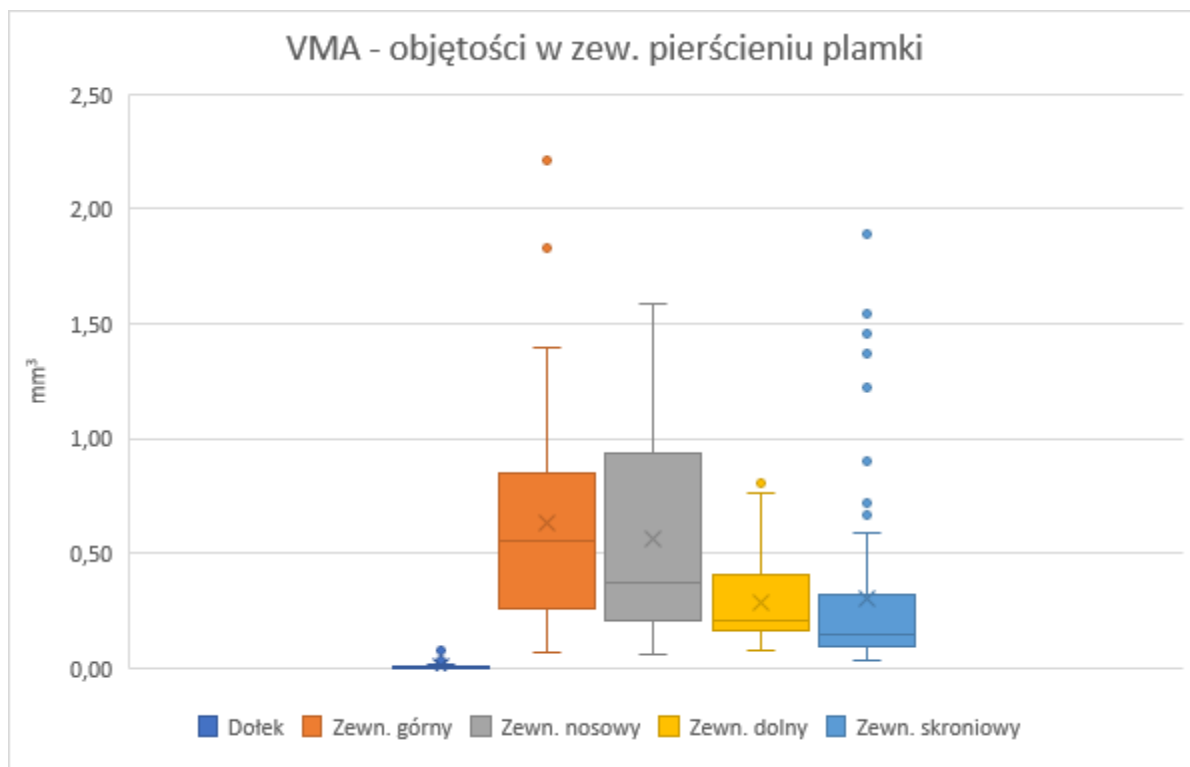
Ryc. 81 i 82 przedstawiają rozkłady sum objętości przestrzeni przedsiatkówkowej dla wszystkich badań z VMA płamce, segmencie wewnętrznym (Ryc. 81) i zewnętrznym (Ryc. 82). W segmencie wewnętrznym – w poszczególnych kwadrantach - średnie i kwartył Q3 przyjmuje małe wartości tj. poniżej $0,1 \text{ mm}^3$ dla wszystkich kwadrantów. Zauważalne są również liczne wartości odbiegające.



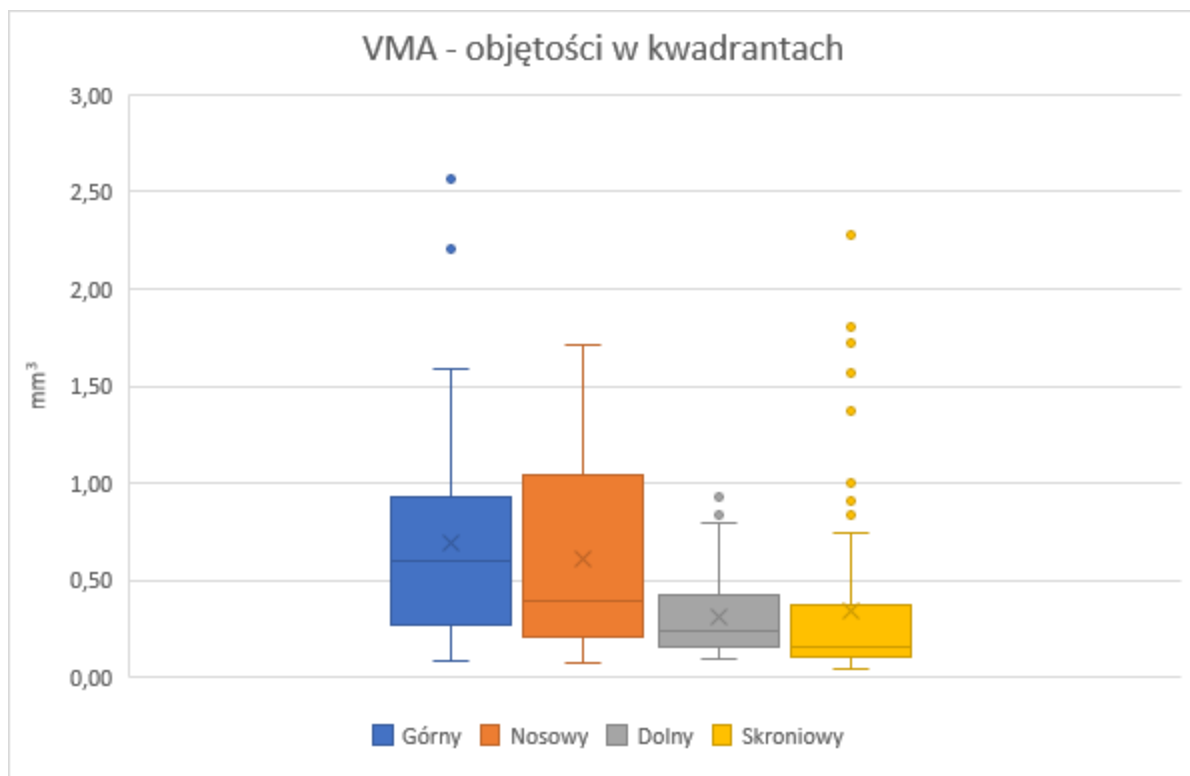
Ryc. 81 Wykres objętości przestrzeni przedsiatkówkowej dla wszystkich badań z VMA w dołku i segmencie wewnętrznym z podziałem na kwadranty.

W segmencie zewnętrznym najwyższe średnie wartości objętości zaznaczone są w kwadrancie górnym i nosowym (Ryc. 82). Jednak sumy objętości w poszczególnych kwadrantach również są dosyć małymi wartościami: średnia waha się od $0,25 \text{ mm}^3$ do $0,6 \text{ mm}^3$, natomiast kwartył Q3 poniżej $1,0 \text{ mm}^3$. Z wykresu można wnioskować, że ogólnie największe objętości dotyczą kwadrantów górnego i nosowego.

Wykres na Ryc. 83 prezentuje rozkłady sum objętości przestrzeni przedsiatkówkowej dla wszystkich badań z VMA z podziałem na kwadranty górny, nosowy, dolny i skroniowy. Średnie objętości przestrzeni przedplamkowej wynoszą dla kwadrantu górnego $0,69 \text{ mm}^3$, dla nosowego $0,61 \text{ mm}^3$, dla dolnego $0,31 \text{ mm}^3$ i dla skroniowego $0,34 \text{ mm}^3$. Kwartyły Q1 i Q3 wynoszą odpowiednio dla części górnej $0,27 \text{ mm}^3$ i $0,93 \text{ mm}^3$ dla nosowej $0,21 \text{ mm}^3$ i $1,04 \text{ mm}^3$, dla dolnej $0,16 \text{ mm}^3$ i $0,42 \text{ mm}^3$, i skroniowej $0,10$ i $0,27 \text{ mm}^3$.

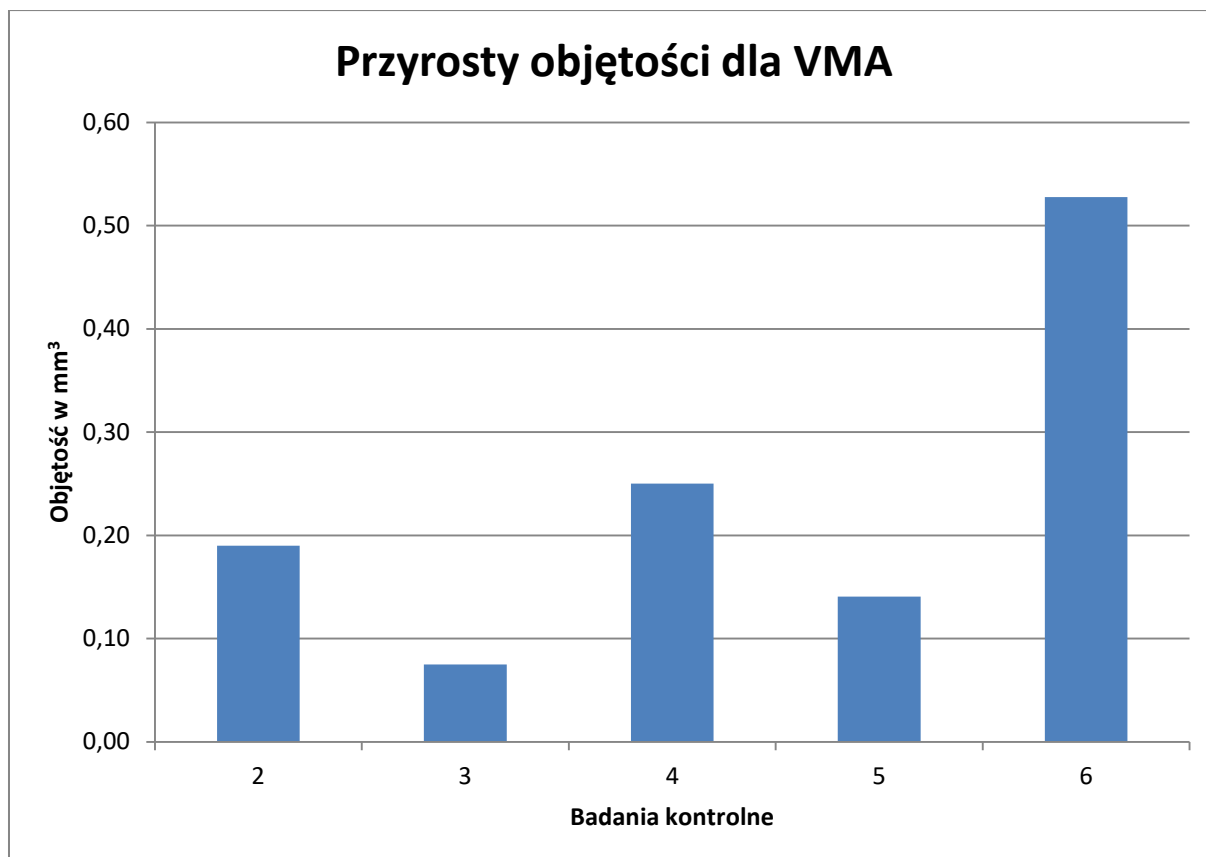


Ryc. 82 Wykres objętości przestrzeni przedsiatkówkowej dla wszystkich badań z VMA w segmencie zewnętrznym z podziałem na kwadranty, dla porównania podano również objętości dla dołka.



Ryc. 83 Wykres objętości przestrzeni przedsiatkówkowej dla wszystkich badań z VMA z podziałem na kwadranty górny, nosowy, dolny i skroniowy.

Przyrosty objętości pomiędzy poszczególnymi badaniami kontrolnymi przedstawia wykres na Ryc. 84. Wartości przyrostów kształtowały się następująco: w trakcie drugiego badania kontrolnego przyrost objętości wyniósł $0,19 \text{ mm}^3$, w trakcie trzeciego – $0,08 \text{ mm}^3$, w czwartym – $0,25 \text{ mm}^3$, w kolejnym – $0,14 \text{ mm}^3$ i w ostatnim $0,53 \text{ mm}^3$. Zauważyć można, że przyrosty objętości były zróżnicowane dla różnych przedziałów czasowych.



Ryc. 84 Wykres przyrostu objętości przestrzeni przedplamkowej w kolejnych badaniach kontrolnych dla VMA

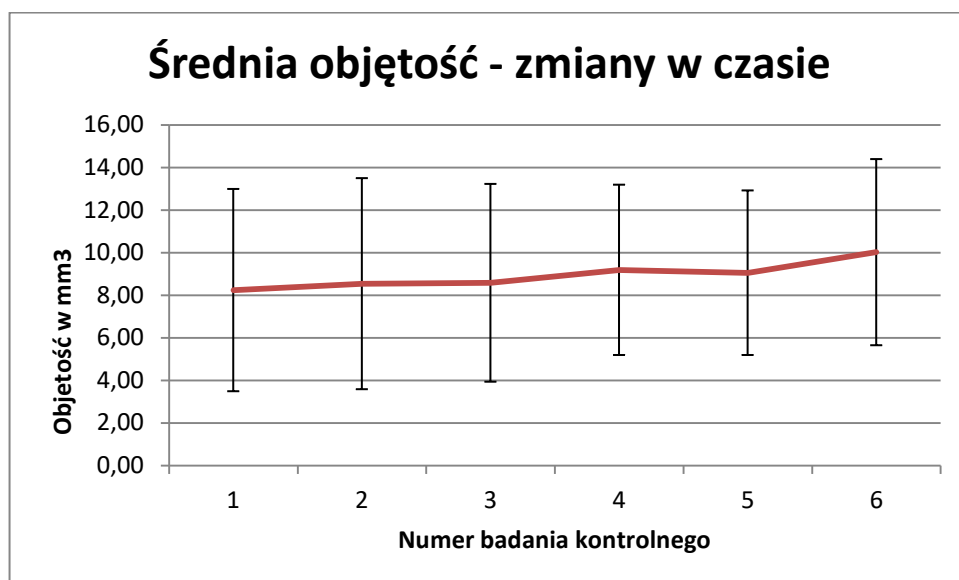
4.4 Zmiany objętości pomiędzy ILM a PCV dla VMT

Analogicznie jak dla wcześniej przedstawionego VMA zebrane i przetworzone informacje odnośnie VMT były podstawą do dokonania obliczeń objętości przestrzeni przedplamkowej dla każdego badanego oka.

W grupie pacjentów z rozpoznanym VMT znalazło się 16 osób, w tym 12 kobiet i 4 mężczyzn. Dla tej grupy pacjentów również obliczono następujące parametry: średnią objętość przestrzeni przedsiatkówkowej oraz objętości przestrzeni przedsiatkówkowej dla poszczególnych kwadrantów mapy ETDRS.

Pierwszym określanym parametrem była średnia objętość przestrzeni przedplamkowej - suma objętości dla badanych oczu u pacjentów z VMT. W pierwszym

badaniu kontrolnym objętość ta wynosiła $8,23 \pm 4,75 \text{ mm}^3$, w drugim $8,54 \pm 4,95 \text{ mm}^3$, w trzecim $8,58 \pm 4,64 \text{ mm}^3$, w następnym $9,19 \pm 4,00 \text{ mm}^3$, w kolejnym $9,05 \pm 3,86 \text{ mm}^3$ i ostatnim $10,2 \pm 4,37 \text{ mm}^3$ (Ryc. 85). Analizując wartość średnich objętości przestrzeni przedplamkowej można zauważyć wzrost wartości w trakcie całego okresu obserwacji.



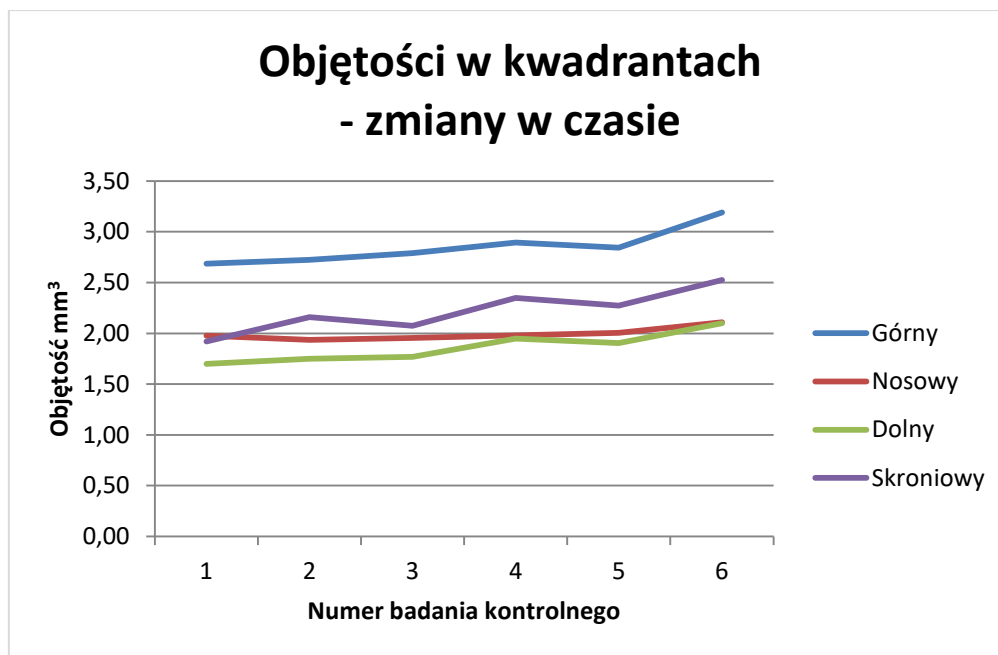
Ryc. 85 Zmiana średniej objętości przestrzeni przedplamkowej z zaznaczonymi odchyleniami standardowymi w kolejnych badaniach dla pacjentów z VMT.

Następnymi analizowanymi wartościami otrzymanymi na podstawie informacji uzyskanych z badań w OCT były średnie objętości przestrzeni przedplamkowej dla poszczególnych kwadrantów: górnego, nosowego, dolnego i skroniowego mapy ETDRS. Wyniki zostały zebrane i przedstawione w Tabeli 18.

Tabela 18 Wartości średnich objętości przestrzeni przedplamkowej w VMT w kwadrantach górnym, nosowym, dolnym i skroniowym mapy ETDRS w kolejnych badaniach

BADANIE	GÓRNY [mm ³]	NOSOWY [mm ³]	DOLNY [mm ³]	SKRONIOWY [mm ³]
1	2,69 ± 1,45	1,98 ± 0,71	1,70 ± 1,42	1,92 ± 1,14
2	2,72 ± 1,38	1,94 ± 0,66	1,75 ± 1,42	2,16 ± 1,38
3	2,79 ± 1,04	1,95 ± 0,72	1,77 ± 1,46	2,08 ± 1,31
4	2,89 ± 0,94	1,98 ± 0,71	1,95 ± 1,17	2,35 ± 1,11
5	2,84 ± 0,86	2,00 ± 0,72	1,90 ± 1,20	2,27 ± 0,98
6	3,19 ± 1,17	2,11 ± 0,80	2,10 ± 1,23	2,53 ± 1,11

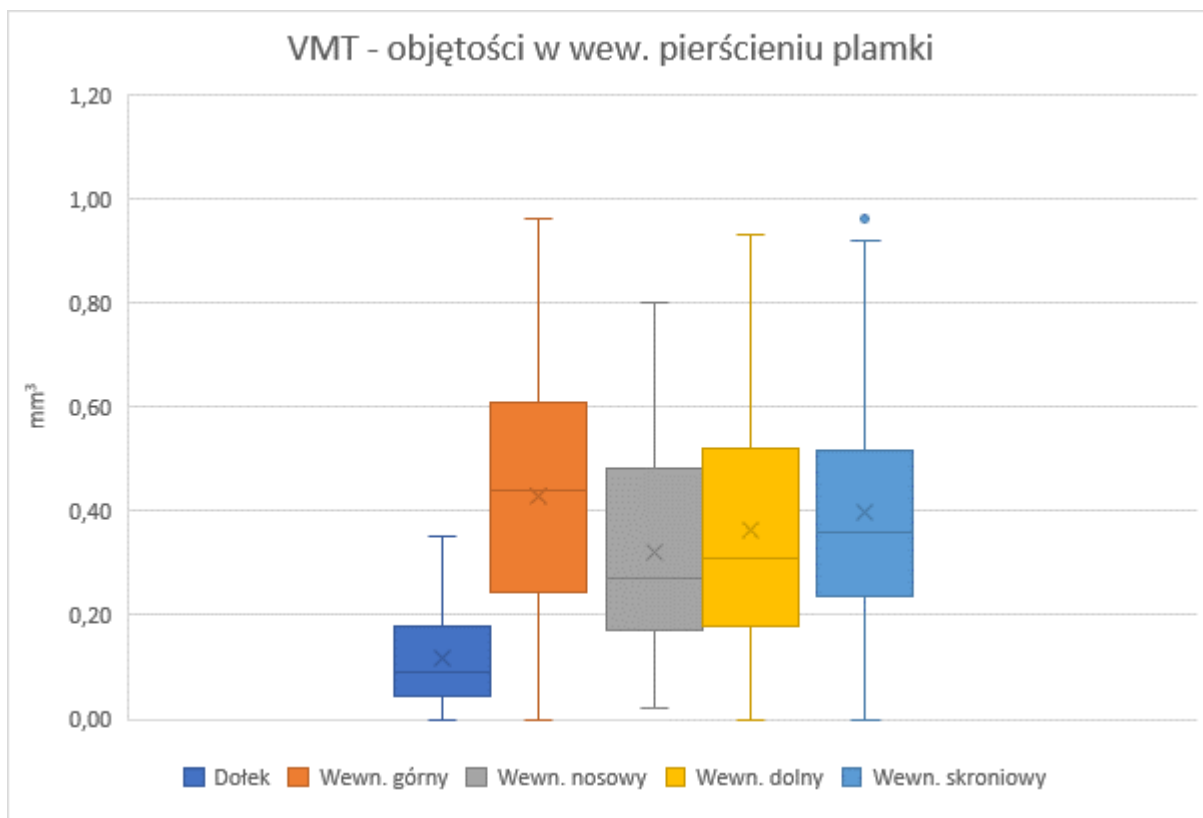
Graficznie zmiany średnich wartości objętości przestrzeni przedplamkowej w VMT dla poszczególnych sektorów zostały zaprezentowane na Ryc. 86. Rozpatrując zmiany średniej objętości przestrzeni przedplamkowej w poszczególnych kwadrantach, obserwuje się stałą tendencję wzrostową we wszystkich sektorach, przy czym największe wartości występowały w kwadrancie górnym i w skroniowym, mniejsze w dolnym i nosowym.



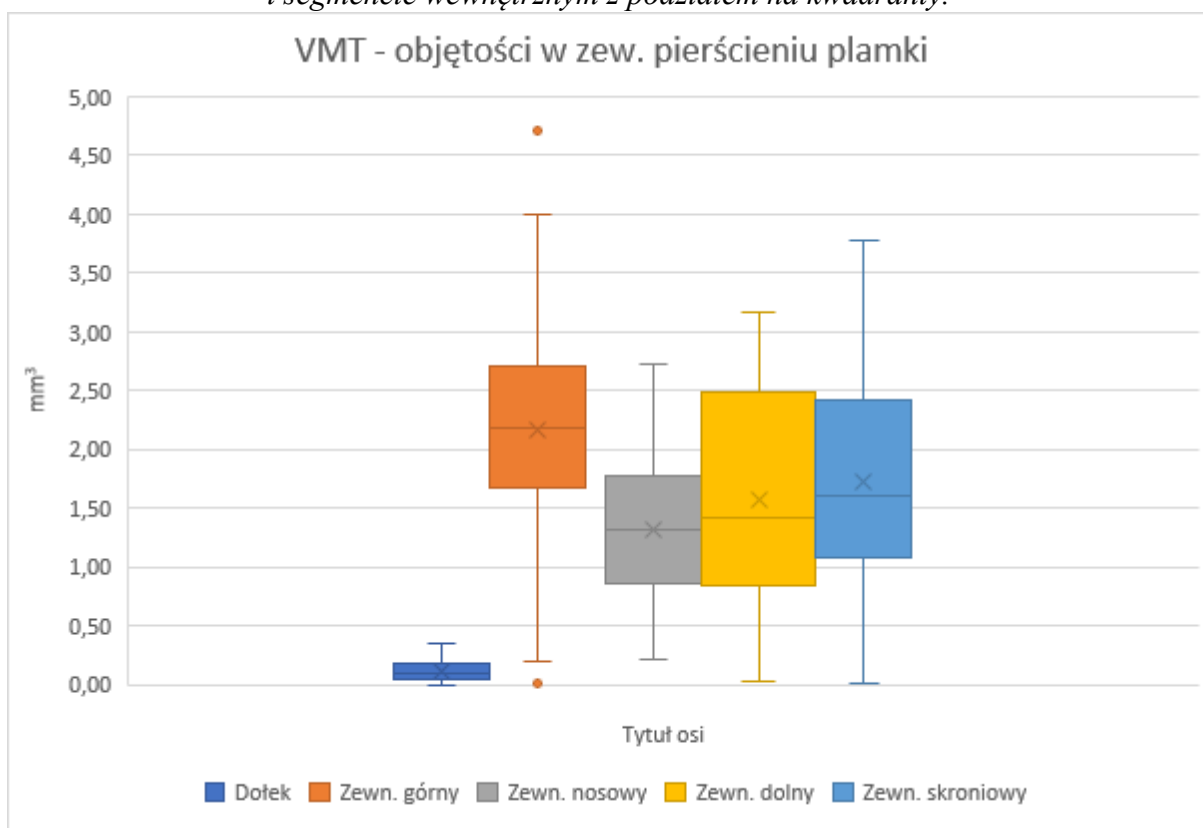
Ryc. 86 Wykres przedstawiający zmiany średniej objętości przestrzeni przedplamkowej w VMT dla poszczególnych kwadrantów: górnego, nosowego, dolnego i skroniowego podczas kolejnych badań.

Rycina 87 ilustruje globalną ocenę objętości pomiędzy PCV i ILM dla VMT dołka i w segmencie wewnętrznym plamki. Analizując objętości przestrzeni przedsiatkówkowej w VMT można zauważyć, że w poszczególnych kwadrantach mają średnie wartości największe dla górnego $0,43 \text{ mm}^3$, następnie dla skroniowego $0,40 \text{ mm}^3$, dla dolnego $0,36 \text{ mm}^3$, i najmniejsze dla nosowego $0,32 \text{ mm}^3$. Natomiast objętości dla każdego kwadranta mieszczą się w zakresie od $0,17 \text{ mm}^3$ do $0,61 \text{ mm}^3$. Dla dołka średnia wartość wynosi $0,12 \text{ mm}^3$.

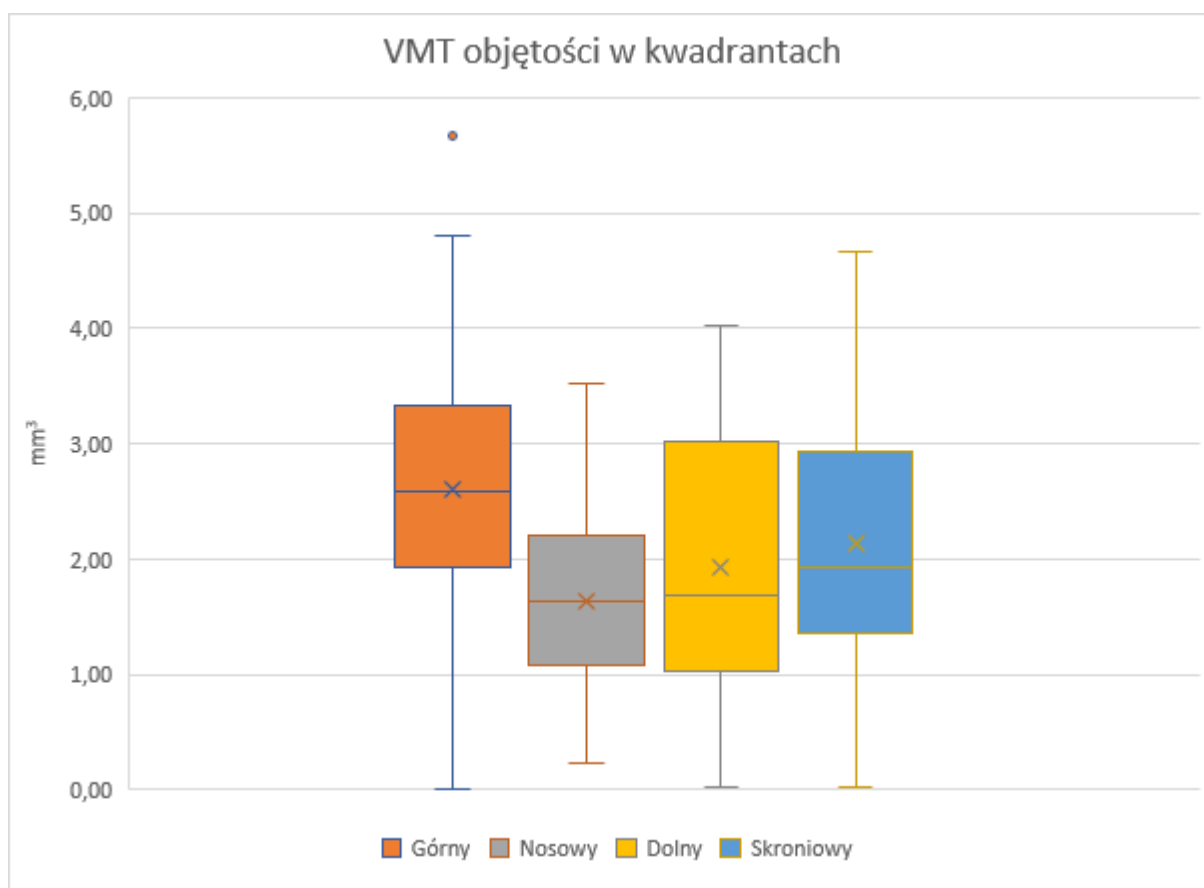
Na Ryc. 88 przedstawiony jest rozkład sum objętości przestrzeni przedsiatkówkowej dla wszystkich badań z VMT w segmencie zewnętrznym plamki z podziałem na kwadranty. Z wykresu można odczytać, że średnie wartości objętości są największe dla kwadrantu górnego – $2,17 \text{ mm}^3$, dla skroniowego – $1,73 \text{ mm}^3$, dolnego – $1,57 \text{ mm}^3$, i dla nosowego $1,32 \text{ mm}^3$.



Ryc. 87 Wykres objętości przestrzeni przedsiatkówkowej dla wszystkich badań z VMT w dolku i segmencie wewnętrznym z podziałem na kwadranty.



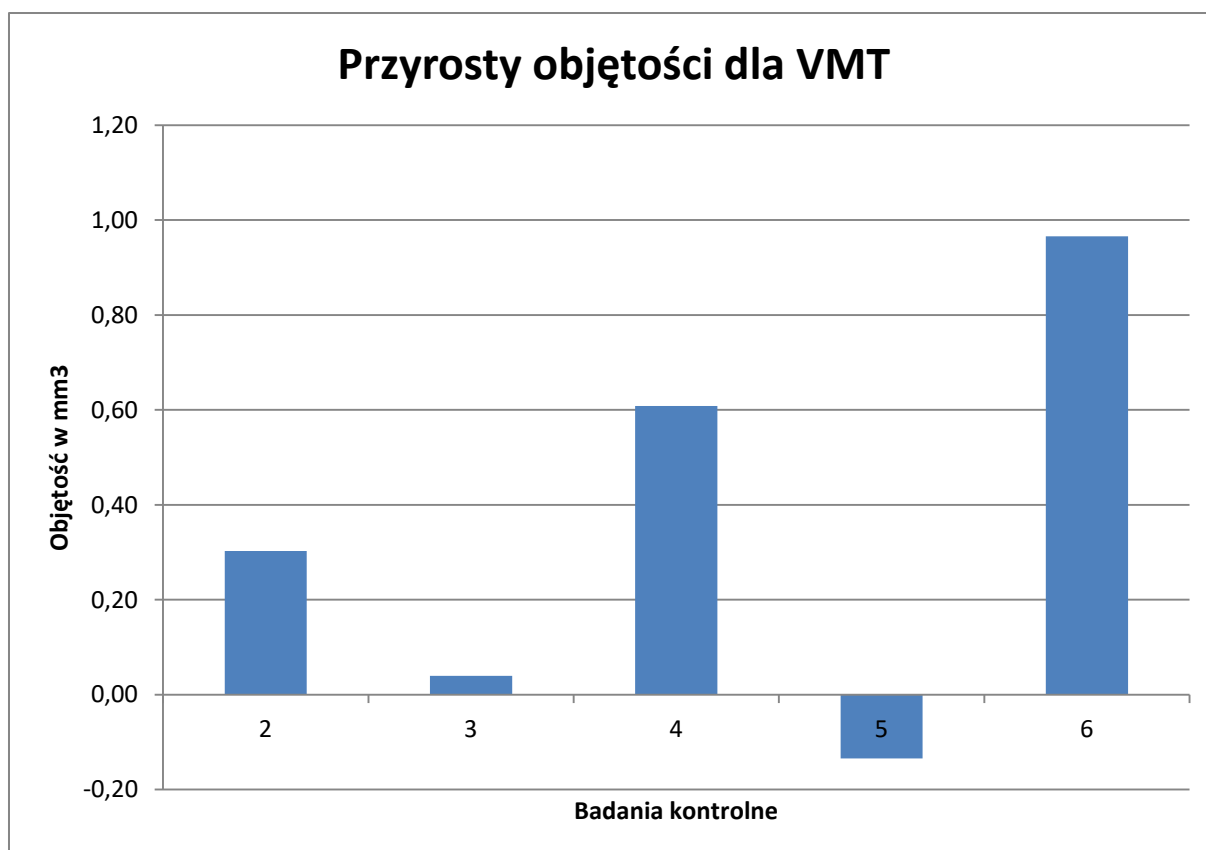
Ryc. 88 Wykres objętości przestrzeni przedsiatkówkowej dla wszystkich badań z VMT w segmencie zewnętrznym z podziałem na kwadranty.



Ryc. 89 Wykres prezentuje objętości przestrzeni przedsiatkówkowej dla wszystkich badań z VMT z podziałem na kwadranty górny, nosowy, dolny i skroniowy.

Przy analizie całych kwadrantów (pierścieni zewnętrzny + zewnętrzny) można zauważyć (Ryc. 89), że średnia objętość największa jest dla części górnej tj. $2,60 \text{ mm}^3$, spada ku nosowi do średniej $1,64 \text{ mm}^3$ i następnie ponownie wzrasta w kwadrancie dolnym do $1,93 \text{ mm}^3$ i skroniowym do $2,13 \text{ mm}^3$. Dla całego kwadrantu górnego kwartył $Q1=1,93 \text{ mm}^3$, $Q3=3,33 \text{ mm}^3$, dla nosowego $Q1=1,08 \text{ mm}^3$ i $Q3=2,21 \text{ mm}^3$, dla dolnego $Q1=1,03 \text{ mm}^3$ i $Q3=3,02 \text{ mm}^3$; zaś dla skroniowego $Q1=1,35 \text{ mm}^3$ i $Q3=2,93 \text{ mm}^3$.

Przyrosty objętości pomiędzy poszczególnymi badaniami kontrolnymi przedstawia wykres na Ryc. 90. Wartości przyrostów kształtowały się następująco: w trakcie drugiego badania kontrolnego przyrost objętości wyniósł $0,3 \text{ mm}^3$, w trakcie trzeciego – $0,04 \text{ mm}^3$, w czwartym – $0,61 \text{ mm}^3$, w kolejnym badaniu nastąpił spadek objętości o $0,13 \text{ mm}^3$ i w ostatnim przyrost o $0,53 \text{ mm}^3$. Zauważyć można, że podobnie jak w przypadku VMA, tak i dla VMT przyrosty objętości były zróżnicowane dla różnych przedziałów czasowych.



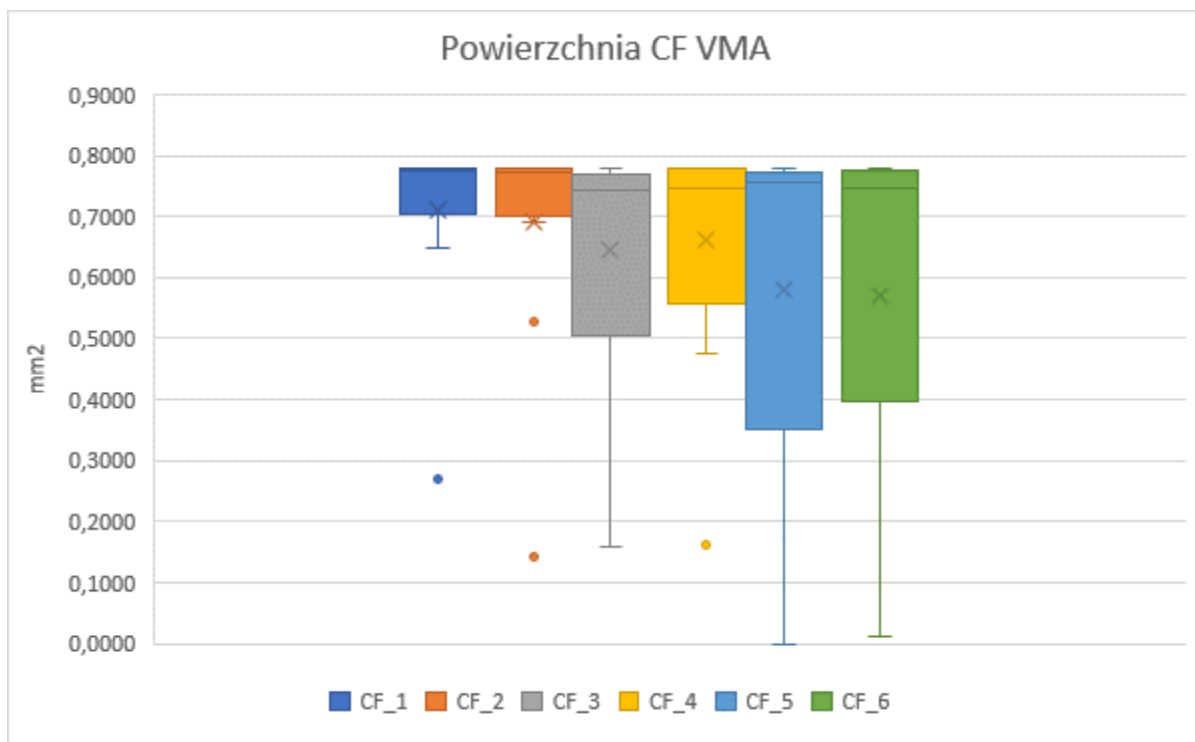
Ryc. 90 Wykres przyrostu objętości przestrzeni przedplamkowej w kolejnych badaniach kontrolnych dla VMT

4.5 Zmiany powierzchni przylegania dla VMA

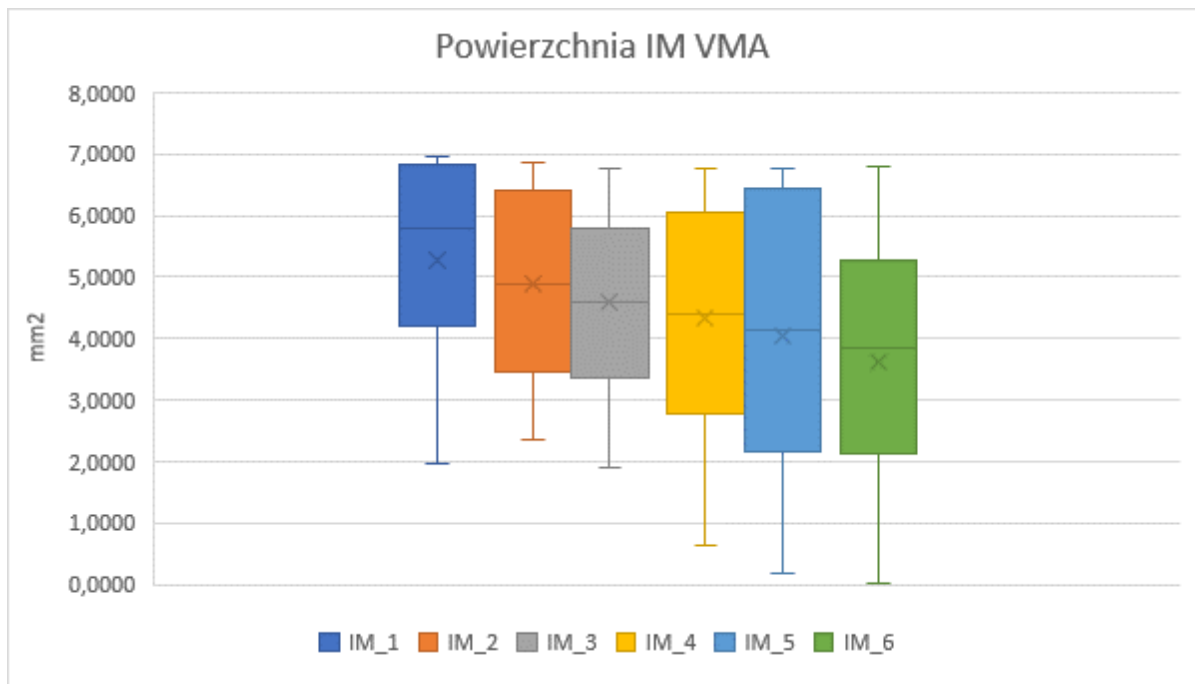
Do wizualizacji wyników przylegania PCV i ILM zastosowano wykresy pudełkowe. Wyniki (Ryc. 91, 92, 93) obejmujące grupę badanych pacjentów przedstawiają zmiany w czasie w przyleganiu PCV i ILM dla poszczególnych badań kontrolnych z podziałem na poszczególne strefy mapy ETDRS (CF – foveal center, dołek; IM – inner macular ring, wewnętrzny pierścień plamki; OM – outer macular ring, zewnętrzny pierścień plamki).

W strefie centralnej w pierwszym punkcie kontrolnym wartości Q1 i Q3 wynosiły $0,704 \text{ mm}^2$ i $0,777 \text{ mm}^2$ w ostatnim zaś odpowiednio $0,398 \text{ mm}^2$ i $0,776 \text{ mm}^2$; natomiast średnia wartość zmieniała się od wartości $0,712 \text{ mm}^2$ do $0,567 \text{ mm}^2$ (Ryc. 91).

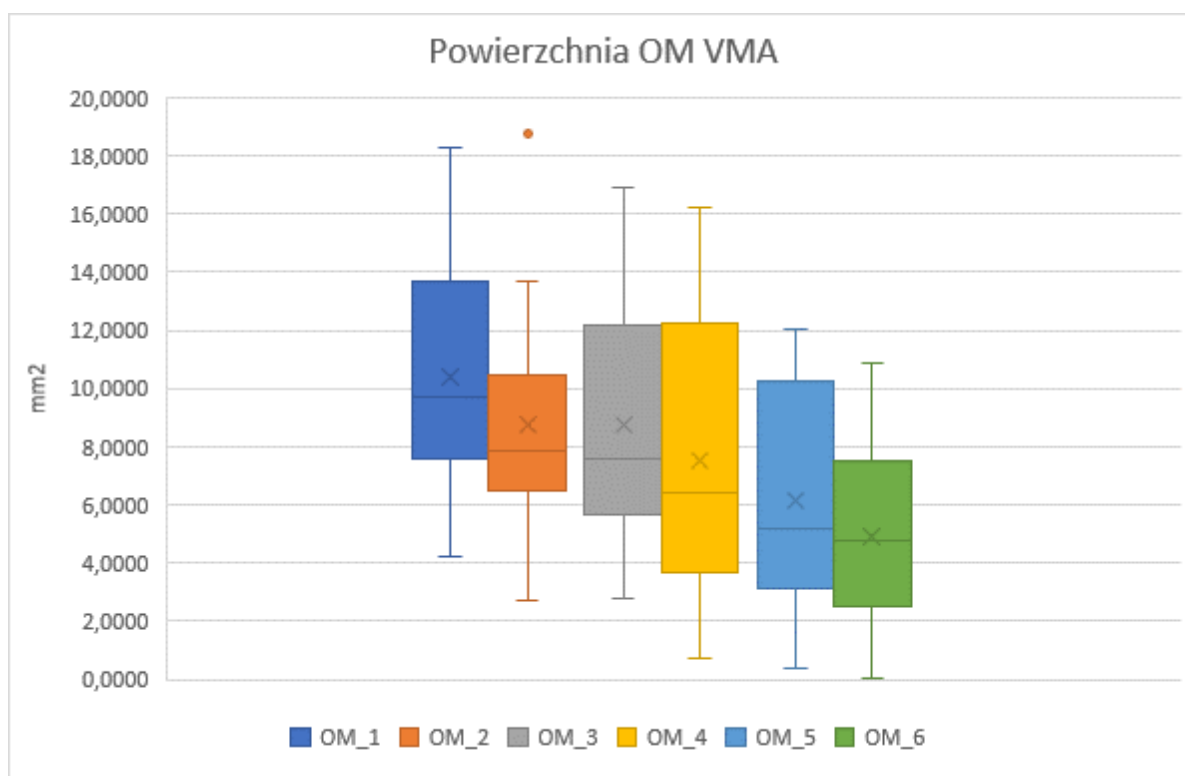
Kolejny wykres (Ryc. 92) przedstawia zmiany obserwowane w wewnętrznym pierścieniu plamki mapy ETDRS, na którym średnia wartość przylegania zmienia się od wartości $5,277 \text{ mm}^2$ do $3,615 \text{ mm}^2$, przy czym Q1 od $4,203 \text{ mm}^2$ do $2,132 \text{ mm}^2$, i Q3 od $6,814 \text{ mm}^2$ do $5,264 \text{ mm}^2$. W zewnętrznym pierścieniu plamki (OM) rozkład obszarów przylegania obrazuje wykres na Ryc. 93. W tym przypadku średnia zmieniała się od wartości $10,367 \text{ mm}^2$ do $4,925 \text{ mm}^2$; Q1 od wartości $7,592 \text{ mm}^2$ do $2,524 \text{ mm}^2$ i Q3 odpowiednio od $13,691 \text{ mm}^2$ do $7,527 \text{ mm}^2$.



Ryc. 91 Wykres powierzchni przylegania w strefie centralnej w czasie kolejnych wizyt u pacjentów z VMA.

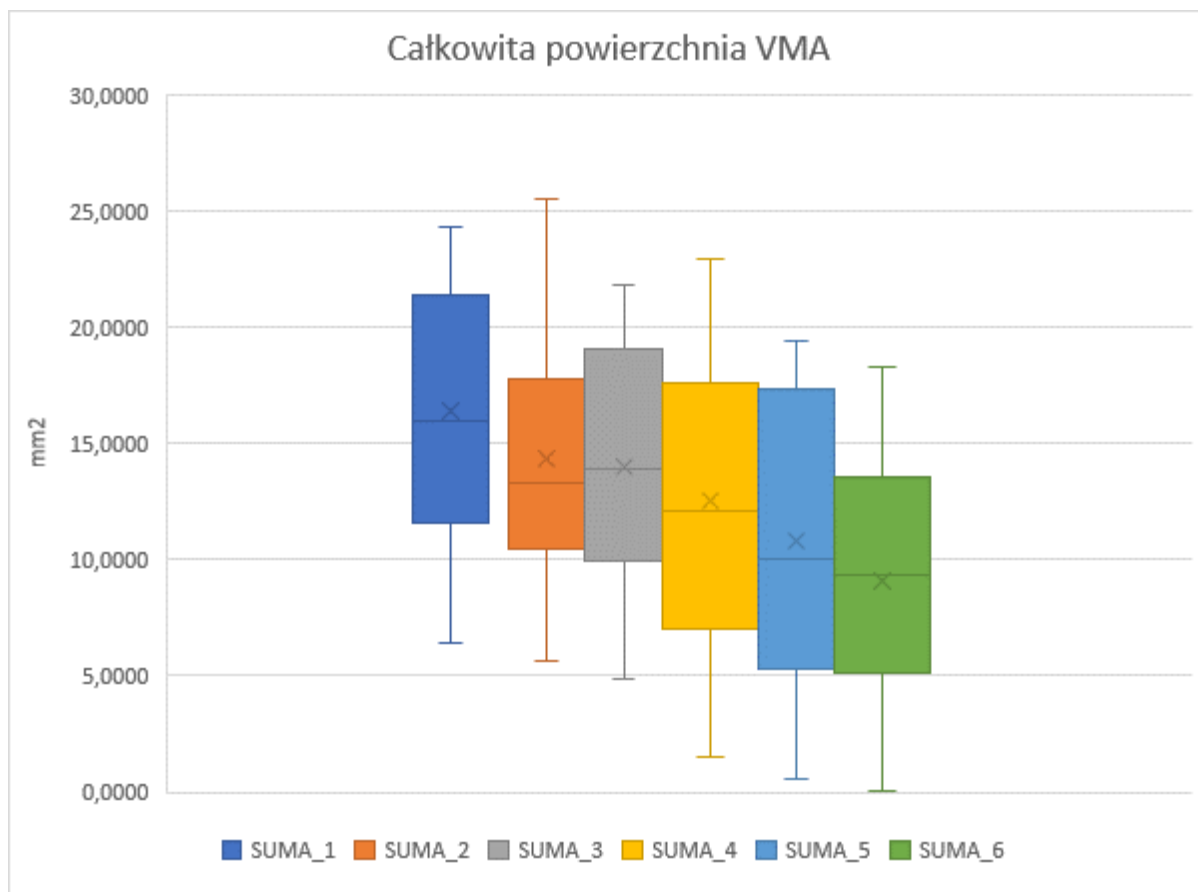


Ryc. 92 Wykres obszarów przylegania w wewnętrznym sektorze plamki w czasie kolejnych wizyt u pacjentów z VMA.



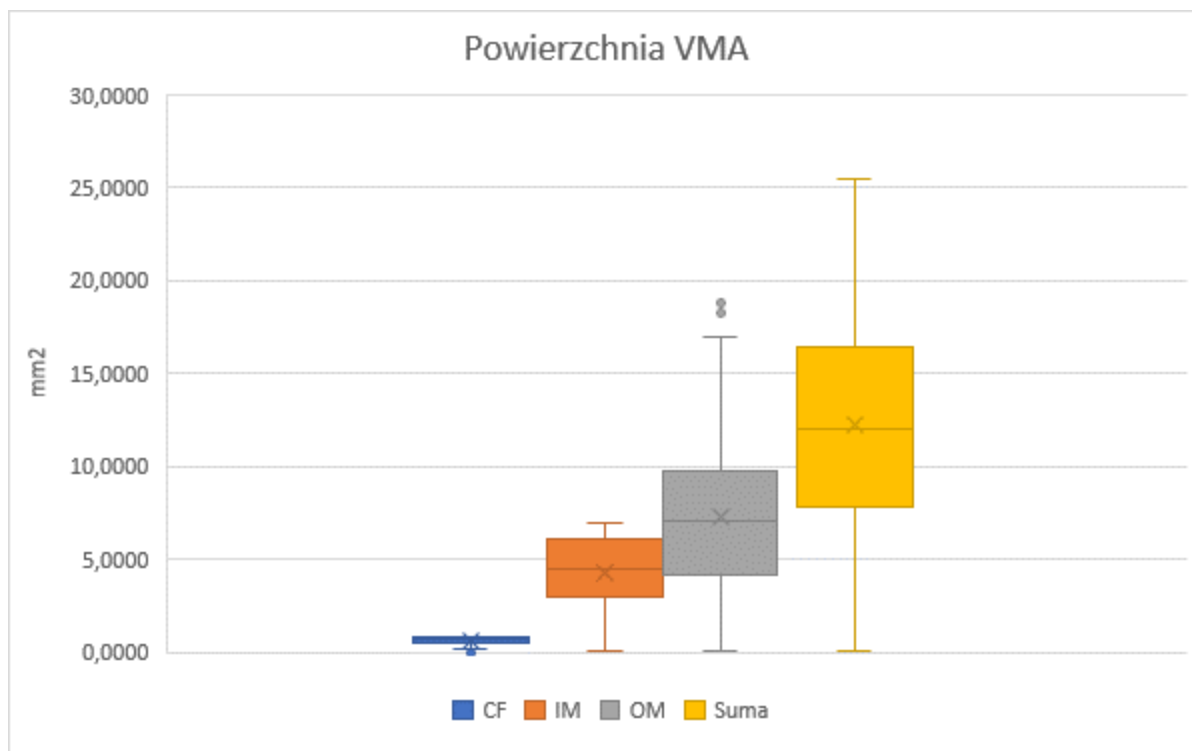
Ryc. 93 Wykres powierzchni przylegania w zewnętrznym pierścieniu plamki w czasie kolejnych wizyt u pacjentów z VMA.

Ryc. 94 ilustruje zmiany obserwowane w obrębie całej mapy ETDRS, na której średnia wartość przylegania w całym obszarze zmienia się od wartości 16,355 mm² w pierwszym badaniu, w drugim badaniu 14,334 mm², w trzecim 13,993 mm², czwartym 12,526 mm², kolejnym 10,763 mm² do 9,109 mm² w ostatnim badaniu, przy czym Q1 od 11,538 mm² w pierwszym badaniu, w drugim badaniu 10,497 mm², w trzecim 9,927 mm², czwartym 7,021 mm², kolejnym 5,275 mm² do 5,099 mm² w ostatnim badaniu do 2,132 mm², i Q3 od 21,405 mm² pierwszym badaniu, w drugim badaniu 17,801 mm², w trzecim 19,096 mm², czwartym 17,622 mm², kolejnym 17,306 mm² i w ostatnim badaniu do 13,571 mm².



Ryc. 94 Wykres powierzchni przylegania w całym obszarze ETDRS w czasie kolejnych wizyt u pacjentów z VMA.

Rycina 95 przedstawia rozkład obszarów przylegania wszystkich przeprowadzonych badań w całej grupie pacjentów. Przedstawione kolejno wykresy dotyczą następujących obszarów przylegania: CF - dołek, IM – wewnętrzny pierścień plamki, OM – zewnętrzny pierścień plamki, natomiast ostatni wykres jest sumą tych wartości. Dla VMA w obrębie CF średnia wartość przylegania wynosiła 0,630 mm², Q1 - 0,528 mm², a Q3 – 0,748 mm². Dla IM średnia wynosiła 4,270 mm², przy czym kwartył Q₁ wynosił 2,916 mm², Q3 to 6,956 mm². Wartości przylegania dla zewnętrznej części plamki to odpowiednio: średnia – 7,278 mm², Q1 – 4,177 mm² i Q3 – 9,698 mm². Dla całkowitej analizowanej powierzchni średnia równa była 12,178 mm², przy czym kwartył Q₁ wynosił 7,770 mm², zaś Q3 – 16,445 mm².



Ryc. 95 Wykres wartości powierzchni przylegania dla wszystkich badań w poszczególnych strefach i całym obszarze ETDRS.

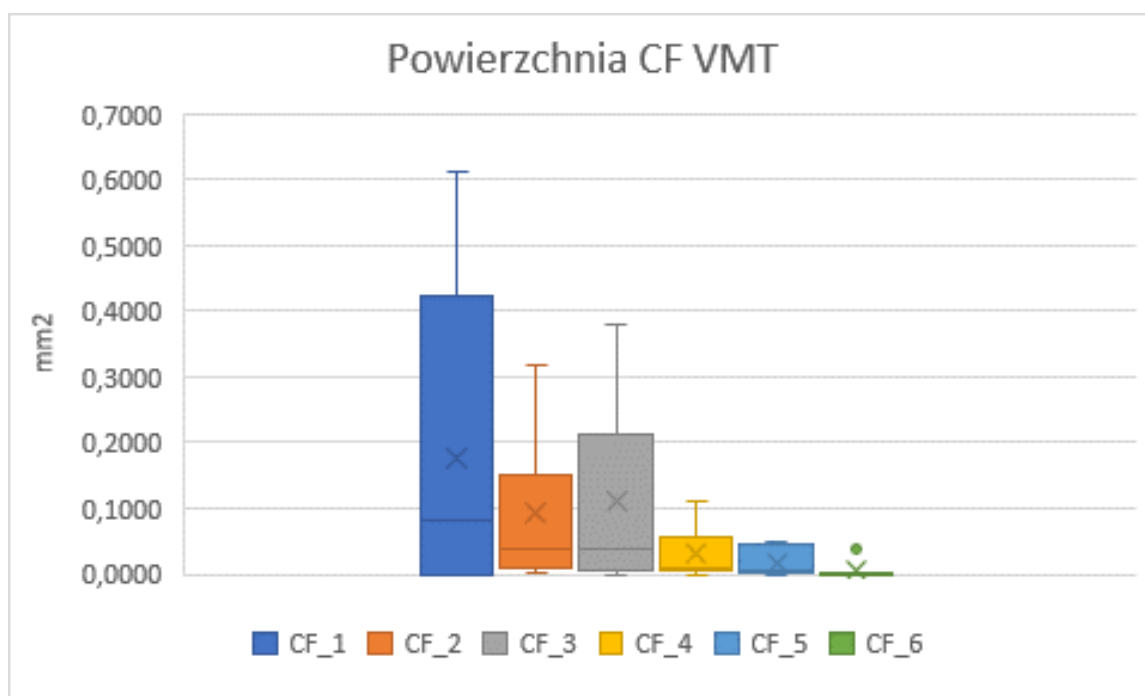
4.6 Zmiany powierzchni przylegania dla VMT

Analogicznie jak dla VMA również dla VMT do wizualizacji wyników przylegania ciała szklстого do siatkówki zastosowano wykresy pudełkowe. Poniżej przedstawiono wyniki dla całej grupy pacjentów w obserwowanym czasie.

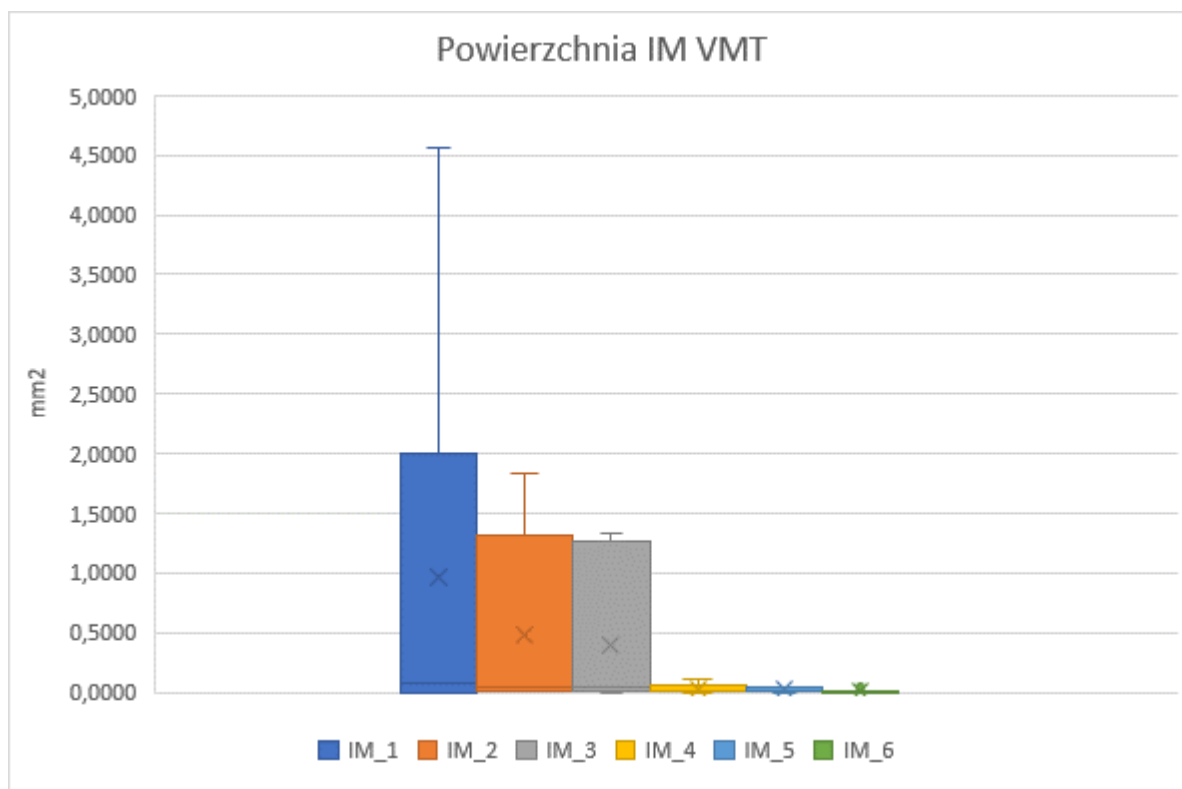
Na Ryc. 96, 97, 98 i 99 zostało przedstawione przyleganie szklstkowo-siatkówkowe występujące u pacjentów z VMT na wykresach oddzielnych dla kolejnych stref centralnej, wewnętrznej plamkowej i zewnętrznej plamkowej oraz dla całego obszaru ETDRS.

Ryc. 96 pokazuje rozkład obszarów przylegania w obrębie strefy centralnej w kolejnych badaniach. Średnie wartości przylegania w czasie kształtowały się od 0,175 mm² do 0,001 mm²; wartości kwartyła Q1 wynosiły 0,0 mm² dla pierwszego i ostatniego badania; zaś wartości kwartyła Q3 kształtowały się od 0,424 mm² do 0,006 mm².

W obrębie wewnętrznej strefy plamki średnia wartość przylegania zmieniała się od 0,965 mm² w trakcie pierwszej wizyty do 0,001 mm² podczas ostatniego badania, Q1 wynosiło 0,0 mm² w pierwszym i ostatnim badaniu; natomiast wartości Q3 odpowiednio od 2,001 mm² do 0,006 mm² (Ryc. 97).

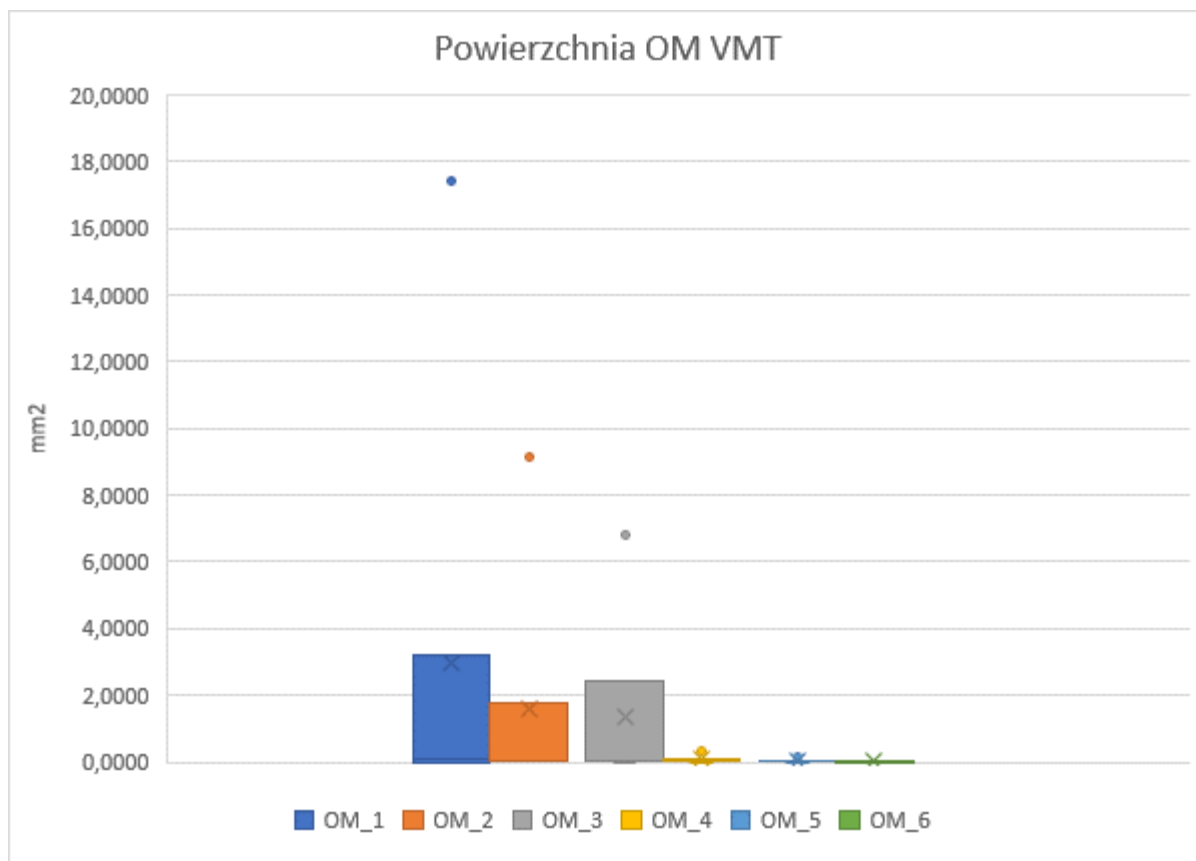


Ryc. 96 Wykres obszarów przylegania dla pacjentów z VMT w strefie centralnej w czasie kolejnych badań kontrolnych.



Ryc. 97 Wykres obszarów przylegania w wewnętrznej strefie plamki w czasie kolejnych wizyt u pacjentów z VMT.

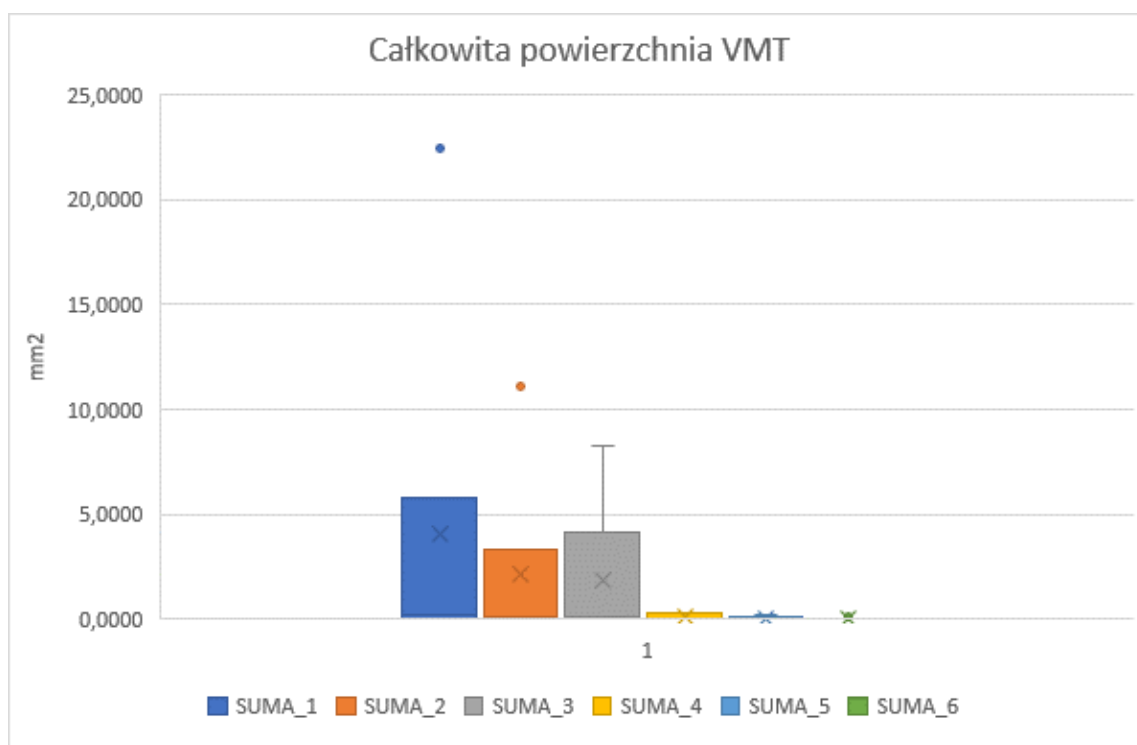
Obszar zewnętrznego pierścienia plamki mapy ETDRS z rozkładem przylegania VMT w czasie przedstawia Ryc. 98. Dla tego obszaru średnia wartość przylegania wynosi 2,969 mm² w pierwszym punkcie, w ostatnim 0,001 mm², Q1 wynosi 0,0 mm² i nie zmienia się; a Q3 zmienia się od 3,198 mm² do 0,010 mm².



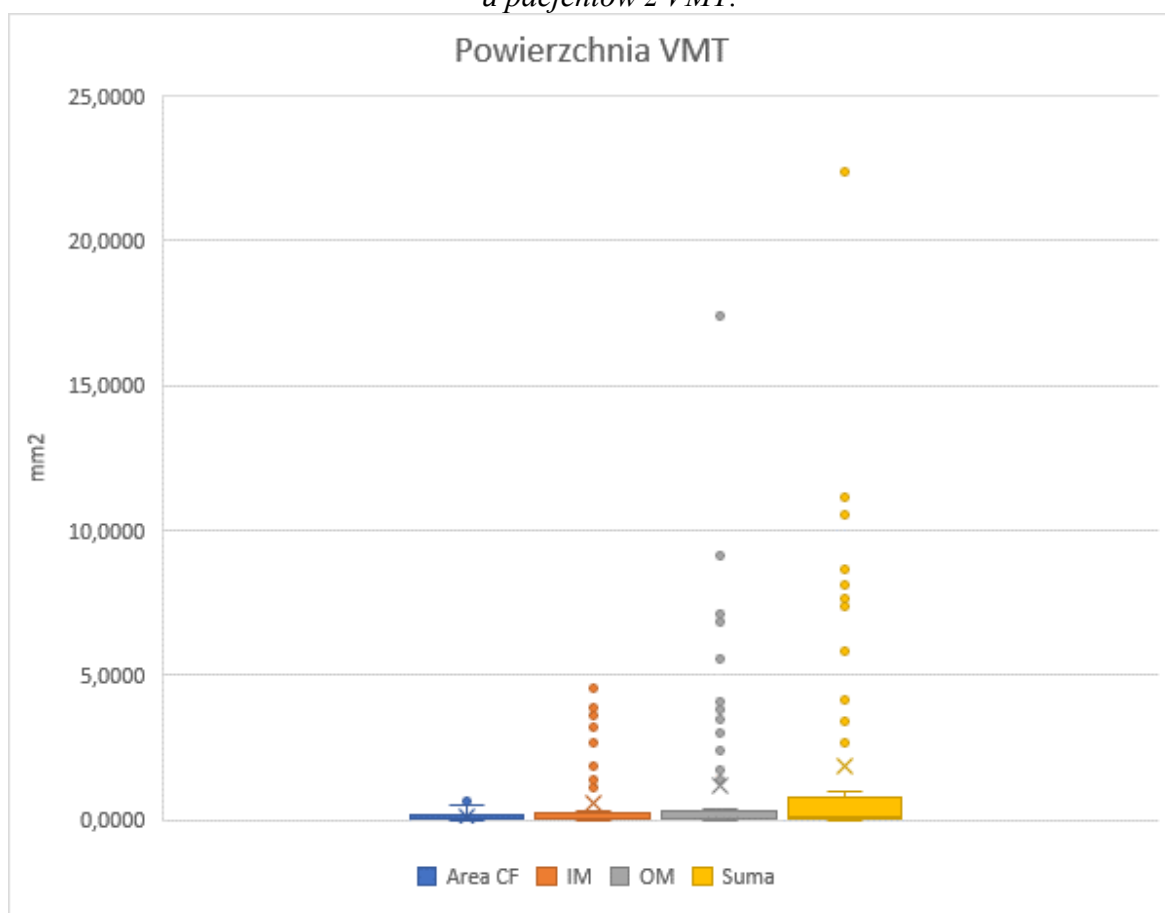
Ryc. 98 Wykres obszarów przylegania w zewnętrznym pierścieniu plamki u pacjentów z VMT.

Kolejny wykres przedstawia zmiany obserwowane w obrębie całej mapy ETDRS. (Ryc. 99), na którym średnia wartość przylegania w całym obszarze zmienia się od wartości 4,108 mm² w pierwszym badaniu, w drugim badaniu 2,148 mm², w trzecim 1,848 mm², czwartym 0,130 mm², kolejnym 0,071 mm² do 0,031 mm² w ostatnim badaniu, przy czym Q1 od 0,242 mm² w pierwszym badaniu, w drugim badaniu 0,110 mm², w trzecim 0,118 mm², czwartym 0,039 mm², kolejnym 0,011 mm² do 5,099 mm² w ostatnim badaniu do 0,003 mm², i Q3 od 5,809 mm² pierwszym badaniu, w drugim badaniu 3,367 mm², w trzecim 4,125 mm², czwartym 0,328 mm², kolejnym 0,143 mm² i w ostatnim badaniu do 0,116 mm².

Ogólnie dla sumy wszystkich przeprowadzonych badań grupy pacjentów z VMT wyniki przedstawia Ryc. 100. Wartości przylegania w zakresie kwartyła Q1, Q2 i Q3 są bardzo małe zarówno dla poszczególnych sektorów mapy jak i całej powierzchni ETDRS. Wykres uwidacznia również bardzo duże wartości odbiegających.



Ryc. 99 Wykres powierzchni przylegania w całym obszarze ETDRS w czasie kolejnych wizyt u pacjentów z VMT.



Ryc. 100 Wykres wartości powierzchni przylegania w zakresie mapy ETDRS dla wszystkich badań grupy pacjentów z VMT.

4.7 Średnie objętości przestrzeni przedsiatkówkowej oraz obszaru przylegania dla VMT i VMA

Interesującym aspektem jest porównanie stosunków objętości w VMT i w VMA w sektorach i całym zakresie ETDRS. Podobnie warto zbadać stosunki obszarów przylegania w tych sektorach dla grupy VMA w porównaniu z grupą VMT [71].

W Tabeli 19 przedstawiono średnie objętości w dla VMT i VMA, oraz stosunek VMT/VMA w poszczególnych sektorach ETDRS.

Tabela 19 Średnie objętości VMT, VMA oraz ich stosunek w poszczególnych sektorach ETDRS

Sektory ETDRS	Średnie VMT [mm ³]	Odchylenie VMT [mm ³]	Średnie VMA [mm ³]	Odchylenie VMA [mm ³]	Stosunek VMT/VMA
Dołek	0,118	0,091	0,006	0,014	18,635
Wew.Górny	0,427	0,236	0,059	0,069	7,218
Wew.Nosowy	0,322	0,200	0,051	0,063	6,271
Wew.Dolny	0,362	0,242	0,025	0,030	14,208
Wew.Skroniowy	0,397	0,228	0,038	0,068	10,563
Zew.Górny	2,170	0,966	0,631	0,409	3,438
Zew.Nosowy	1,315	0,631	0,562	0,421	2,342
Zew.Dolny	1,565	0,898	0,289	0,187	5,412
Zew.Skroniowy	1,733	0,891	0,306	0,385	5,662
Objętość w całym ETDRS	8,408	3,825	1,857	1,291	4,529

W Tabeli 20 zebrano średnie wartości przylegania w poszczególnych obszarach mapy ETDRS oraz stosunek VMA/VMT dla tych obszarów.

Tabela 20 Średnie wielkości obszaru przylegania dla VMA, VMT oraz ich stosunek w poszczególnych pierścieniach mapy ETDRS

Obszar	Średnie VMA [mm ²]	Odchylenie VMA [mm ²]	Średnie VMT [mm ²]	Odchylenie VMT [mm ²]	Stosunek VMA/VMT
CF	0,638	0,226	0,130	0,202	4,903
IM	4,351	2,004	0,548	1,079	7,943
OM	7,447	4,363	1,177	2,773	6,330
Suma	12,436	6,221	1,854	3,855	6,706

5. DYSKUSJA

Optyczna koherentna tomografia jest metodą obrazowania przekrojów tkanek z jednoczesną możliwością przedstawienia poszczególnych warstw komórek [22]. Dzięki tej technice istnieje możliwość uwidocznienia z dużą dokładnością i monitorowania zmian interfejsu szklistkowo-siatkówkowego. Ze względu na fakt, że przy pomocy OCT uzyskujemy przekroje przez warstwy siatkówki (B-skany), kolejne blisko siebie położone skany można zintegrować tworząc trójwymiarowe modele. Autorska metoda generowania map profilu odległości pomiędzy PVD a ILM przedstawiona i zastosowana w rozprawie powstała w wyniku współpracy międzydyscyplinarnej pomiędzy Uniwersytetem Medycznym w Poznaniu a Politechniką Poznańską. Tworzenie barwnych map bazuje na zestawie B-skanów pozyskanych z urządzenia Optovue Avanti OCT, które następnie podlegają dalszemu przetwarzaniu. Proces segmentacji warstw siatkówki i tylnej powierzchni ciała szklistego dokonuje się przy zastosowaniu teorii grafów, a następnie na podstawie obliczonych odległości tworzone są wirtualne mapy patologii szklistkowo-plamkowej.

Zagadnienia wizualizacji na podstawie trójwymiarowych skanów OCT były podejmowane i prezentowane już wcześniej w *American Journal of Ophthalmology*. Jedną z ciekawszych publikacji jest artykuł Koizumi i wsp.[84], w którym dane dotyczą analizy 48 oczu pacjentów - w tym 11 oczu z VMT i pozostałe z ERM. Autorzy zaproponowali klasyfikację przylegania trakcji do siatkówki rozróżniając 2 kategorie: 1) przyleganie ogniskowe ($\leq 1500 \mu\text{m}$) oraz 2) przyleganie szerokie ($> 1500 \mu\text{m}$). Przyleganiu ogniskowemu towarzyszyły najczęściej zmiany takie jak puste przestrzenie śródsiatkówkowe, zaś przyleganie szerokie występowało z torbielowatym obrzękiem plamki. Należy zwrócić uwagę, że obserwacja polegała jedynie na pomiarach odległości wybranych punktów pomiędzy PCV i ILM, a nie segmentowano nieprawidłowych struktur nasiatkówkowych. Tworzono modele przestrzenne nie dokonując przy tym obliczeń ilościowych w ich obrębie oraz nie obserwowano tych zmian w czasie.

Z przeprowadzonej w pracy analizy dostępnej w piśmiennictwie wynika, że temat ilościowej analizy nieprawidłowości w przestrzeni przedsiatkówkowej opartej na automatycznej segmentacji serii skanów uzyskanych z OCT nie był dotąd podejmowany. W literaturze można wprowadzić znaleźć informacje o komputerowym wspomaganiu analizy obrazów OCT, w celu automatycznej detekcji i oceny zmian patologicznych w siatkówce, np. segmentacja warstwy NFL w diagnozowaniu jaskry [66], wykrywanie zmian w strukturze

siatkówki, takich jak obszary wypełnione płynem [67], obrazowanie otworów w plamce [68], czy lokalizacja cyst [69], jednak wymienione rozwiązania nie są odpowiednie do wykorzystania w procesie analizy interfejsu szklistkowo-plamkowego.

W wielu przypadkach skanów OCT występujące szумы i rozmycie obrazów na krawędziach, mimo zastosowanych algorytmów i technik odszumiania, nie uwidaczniają w wystarczający sposób badanych struktur tylnej powierzchni ciała szklistego i błony granicznej wewnętrznej siatkówki. Z tego powodu ważnym aspektem jest brak 100% dokładności w segmentowaniu automatycznym, co powoduje konieczność kontrolowania i nanoszenia zmian metodą ręczną skanów z nieprawidłową segmentacją.

Mimo zaawansowanego technologicznie sprzętu OCT i ciągle doskonalonego oprogramowania istnieje stały problem niewłaściwej segmentacji automatycznej i potrzeba manualnej - precyzyjnej korekcji. Przykładami częściowo automatycznej segmentacji są: segmentacja mięśnia rzęskowego w obrazach OCT [85]; segmentacja zewnętrznych warstw siatkówki waskularnym surowiczym PED (pigment epithelial detachment) w przebiegu ukrytej MNV (macular neovascularization) [86].

Obserwowana podczas badania grupa pacjentów wyłoniona była spośród wielu pacjentów, którzy kierowani byli do ośrodka klinicznego przez lekarzy okulistów z rozpoznaniem VMA lub VMT lub dodatkowo mieli postawione takie rozpoznanie w trakcie badania OCT w związku z przeprowadzaną diagnostyką chorób oczu w naszej Klinice. Z całej bazy ponad 12 tysięcy badanych oczu rozpoznanie VMA/VMT postawione zostało dla 340 oczu, co stanowi około 2,8% badań oczu dostępnych w bazie OCT. W grupie pacjentów z adhezją około 70% to kobiety, zaś około 30% stanowią mężczyźni. Można również zauważyć wzrost występowania VMA/VMT wraz z wiekiem (Tabela 6).

Włączona do badania prospektywnego grupa kształtowała się podobnie. Z 27 osób 19 to kobiety, co stanowi 70%, zaś 8 mężczyzn daje 30%. Średnia wieku wynosiła około 62 lat dla VMA i 68 lat dla VMT. Podobne statystyki podali Errera i wsp. Do badania obserwacji VMT włączyli 159 pacjentów, w tym 70 % to kobiety i 30% mężczyźni, ze średnią wieku 72 lata [87]. W innym badaniu John i wsp. obserwowali VMT u 81 pacjentów, i grupa ta składała się z 48 kobiet (59%) oraz 33 mężczyzn (41%), zaś średnia wieku wynosiła 72 lata [88].

Wyniki podane w pracy odbiegają nieco od wyników przedstawionych przez Meuera i wsp. Przeprowadzili oni dwuletnią obserwację 1540 pacjentów (2980 oczu) pod kątem zaburzeń interfejsu szklistkowo-siatkówkowego takich jak: błona nasiatkówkowa, trakcja szklistkowo-plamkowa, cysty w plamce, okołonaczyniowe cysty, warstwowy otwór w plamce, pełnościenny otwór w plamce. VMA stwierdzono u 26% badanych (551 oczu), zaś VMT u

1,6% (28 oczu). Wymienieni autorzy potwierdzili również, że częstość występowania VMT wzrasta z wiekiem, lecz nie ma statystycznej znaczącej różnicy pomiędzy występowaniem VMT u mężczyzn i kobiet (1,3% vs 1,7%, $p=0,71$) [89].

Ograniczeniem przeprowadzonego badania jest względnie mała grupa obserwowanych pacjentów. Wynika to z wielu przyczyn. Każde długotrwałe badanie kliniczne stanowi poważne wyzwanie dla badacza.

Do badania włączani byli pacjenci zarówno z VMA, jak i z VMT. Grupa z VMT to pacjenci zmotywowani, którzy ze względu na często towarzyszące schorzeniu objawy subiektywne (obniżenie ostrości widzenia czy metamorfopsje) stawiała się regularnie na badania kontrolne. W trakcie każdej wizyty kontrolnej przeprowadzane było badanie ostrości widzenia i test Amslera, i w przypadku jakiegokolwiek pogorszenia dyskutowany był dalszy plan działania. Przy obniżeniu ostrości widzenia do BCVA=0,5-0,6 ($\log\text{Mar} > 0,2$) i nasileniu metamorfopsji w teście Amslera często zapadała wspólna decyzja o kwalifikacji do zabiegu operacyjnego, co sprawiało, że pacjent był wykluczony z badania. Pacjenci z rozpoznaniem VMA, któremu raczej nie towarzyszą subiektywne dolegliwości związane z pogorszeniem widzenia, często mimo wstępnej zgody na udział w programie badawczym, po drugiej lub trzeciej wizycie przestali pojawiać się na wizytach kontrolnych.

Ograniczona liczebność badanej grupy wynika również z naturalnego przebiegu analizowanych schorzeń. U części pacjentów dochodzi do samoistnego odłączenia się ciała szklistego od powierzchni siatkówki. W obserwowanej w trakcie badania grupie pacjentów z VMA u 8% oczu doszło do spontanicznego odłączenia, zaś w przypadku VMT aż 27% oczu. Na fakt ten zwrócił uwagę również Stalmans w retrospektywnym badaniu dotyczącym trakcyjnych schorzeń w obrębie interfejsu szkliskowo-plamkowego. [90]. Stwierdził on, że w trakcie 11-miesięcznej obserwacji do samoistnego odłączenia doszło w 22,7% oczu z VMT i u 7,3% oczu pacjentów z VMA.

Dużą przeszkodą w regularnym przeprowadzaniu wizyt kontrolnych była też, począwszy od marca 2020 roku, sytuacja epidemiologiczna związana z Covid-19. Pacjenci często nie mogli dojechać na badania z powodu choroby lub kwarantanny.

Analizując zebraną grupę pacjentów zwraca uwagę dosyć dobra ostrość widzenia pacjentów obserwowanych w badaniu. Wyniosła ona średnio dla oczu z VMA $0,009 \pm 0,026$ ($\log\text{MAR}$), a dla VMT $0,104 \pm 0,079$. Wartości dla VMT zbliżone są do danych przedstawionych w literaturze. Lee i wsp. [90] do badania włączyli 68 pacjentów z VMT, którzy zostali podzieleni na 3 grupy A, B i C w zależności od zaawansowania procesu chorobowego wg klasyfikacji zaproponowanej przez Johna i wsp. [88]. Przedstawiony przez

Johna podział VMA opiera się na obrazie uzyskanym w SD-OCT i wyróżnia 3 stopnie VMT. Stopień pierwszy określany jest jako niekompletne odłączenie ciała szklistego z przyleganiem w dołku. W stopniu drugim dodatkowo występują cysty śródsiatkówkowe i/lub rozwarstwienie siatkówki. Najbardziej zaawansowany stopień trzeci charakteryzuje się uniesieniem fotoreceptorów i obecnością płynu podsiatkówkowego. W badaniu Lee i wsp. wyodrębnili 2 podgrupy: pierwszą – obserwowaną, obejmującą 24 oczy oraz drugą zakwalifikowaną do witrektomii liczącą 44 oczy. Ostrość widzenia w pierwszej grupie – pacjentów obserwowanych – w zależności od stopnia wynosiła odpowiednio: dla stopnia pierwszego $0,12 \pm 0,09$, dla stopnia drugiego $0,18 \pm 0,16$ i dla stopnia trzeciego $0,13 \pm 0,11$. Powyższe dane potwierdzają fakt, że dłuższa obserwacja pacjentów z VMT bez konieczności kwalifikowania do zabiegu koreluje z dobrą ostrością widzenia.

Przeprowadzone badanie dostarcza dowodów na znaczące różnice w objętości przestrzeni preretinalnej między oczami z VMA i VMT i wykazuje, że objętość przestrzeni przedsiatkówkowej jest ilościowo większa we wszystkich obszarach plamki ETDRS z VMT w porównaniu z VMA. Wykazuje również, że przyrost objętości przestrzeni przedplamkowej w czasie jest porównywalny dla VMA i VMT.

Podobne badania oceny interfejsu szkliskowo-plamkowego prowadził Malagola [92]. Otrzymał on objętościową mapę bieguna tylnego na podstawie 19 skanów Raster uzyskanych za pomocą Spectralis HRA + OCT poprzez przesunięcie linii ILM, tak aby zbiegała się z tylną granicą ciała szklistego i linii zewnętrznej NBS, która reprezentowała ILM. W przeprowadzonym badaniu analizowano 141 skanów i na ich podstawie tworzone mapy dna oka.

Ogólnie objętość przestrzeni przedsiatkówkowej w grupie VMT w porównaniu z grupą VMA jest od 6,3 do 14,2 razy większa w regionach wewnętrznych i od 2,3 do 5,7 razy większa w obszarach zewnętrznych. W obszarze plamki objętość w grupie VMT w porównaniu z grupą VMA jest 18,6 razy większa (Tabela 19). Chociaż nie jest możliwe bezpośrednie porównanie, obserwacje te są zgodne z faktem, że kąt witreomakularny na pojedynczym skanie poziomym dla VMT jest stosunkowo szeroki, ze średnią wartością 45° nosowo i 46° skroniowo [93]. Kąt witreomakularny został zdefiniowany jako kąt pomiędzy liniami: horyzontalną – równoległą do NBS i skośną, wyznaczoną przez PCV [94]. Theodossiadis i wsp. w swojej pracy analizowali naturalny przebieg idiopatycznego VMA w kierunku spontanicznego rozwiązania [94]. Okazało się, że witreomakularny kąt nosowy i skroniowy oznaczany na pojedynczym skanie VMA, które przeszło do spontanicznego oddzielenia, zwiększył się w porównaniu z grupą, która pozostała na etapie przylegania.

Można stąd wnioskować, że zwiększony kąt witreomakularny lub zwiększona przestrzeń preretinalna koreluje ze zwiększoną siłą ciągnącą wywieraną na dołek. W następstwie powoduje to zwolnienie trakcji lub przekształcenie w VMT.

Ważnym czynnikiem w patologii VMA i VMT wydaje się być siła przylegania między tylną powierzchnią ciała szklistego a siatkówką. Ponieważ parametr ten jest trudny do określenia, został on w pracy badawczej zastąpiony oceną wielkości obszaru przylegania szklistki do siatkówki. W wyniku badań stwierdzono, że obszar przylegania w VMA jest około sześć razy większy niż w oczach z VMT (Tabela 20).

Sposób określania obszaru przylegania szklistkowo-siatkówkowego jako elipsy przedstawił w swojej pracy Codenotti [95]. W jego metodzie liniową szerokość adhezji zmierzono na każdym z sześciu skanów radialnych SD-OCT, a za oś elipsy uznano największą wartość liniową. Powierzchnia przylegania obliczana przy pomocy stosowanej w niniejszej pracy metody, pozwala na precyzyjne obliczenie powierzchni przylegania, ponieważ mierzy ona rzeczywisty jej kształt.

Zarówno dla VMA jak i VMT zewnętrzne górne obszary plamki charakteryzowały się dużymi przestrzeniami przedsiatkówkowymi. Wynika to ze zmian zwyrodnieniowych jakie zachodzą w ciele szklistym zgodnie z grawitacją obejmując górną, zewnętrzną przestrzeń przedsiatkówkową. Dla VMA obok górnego obserwowano zwiększona objętość kwadrantu nosowego, zaś dla VMT kwadrantu skroniowego. W progresji VMA i VMT przyrosty objętości dotyczą początkowo górnych i skroniowych kwadrantów, a następnie skroniowych dolnych, najmniejsze są w kwadrantach nosowych – co ma odzwierciedlenie w wirtualnych mapach.

Oszacowanie wielkości przestrzeni przedsiatkówkowej może mieć praktyczne znaczenie w niektórych przypadkach klinicznych. Wykazano na przykład, że reakcja na leczenie iniekcjami doszklistkowymi wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem była lepsza, gdy dotyczyła oczu ze zwiększoną przestrzenią przedsiatkówkową przy odłączonym ciele szklistym [96, 97]. Podobne spostrzeżenia wysunięto w przypadku doszklistkowego leczenia torbielowatego obrzęku plamki w przebiegu zapalenia błony naczyniowej [98].

Powyższe badania sugerują, że wielkość przestrzeni przedsiatkówkowej ma wpływ na dystrybucję leków w tym obszarze, i tym samym może wywoływać różne efekty lecznicze.

Należy jednak wspomnieć, że na poprawę widzenia po iniekcji doszklistkowej może wpływać nie tylko samo działanie leku, ale też fakt, że podanie dokomorowe leku może powodować PVD, które wiąże się z poprawą ostrości widzenia. Taki efekt działania

doszklistkowo podanego leku może tłumaczyć obserwacje przedstawione przez Sadiq i Terao. Sadiq i wsp. [99] oraz Terao i wsp. [100] zauważyli, że dla oczu z cukrzycowym obrzękiem plamki i zakrzepem gałęzi żyły środkowej siatkówki lepsza odpowiedź jest dla pacjentów z VMA niż tych z PVD.

Ponadto wirtualne mapy mogą być użyteczne nie tylko do badania interfejsu witreoretinalnego, ale także do podejmowania decyzji klinicznych. Podczas operacji te wirtualne mapy mogą pomóc określić odległość między narzędziami chirurgicznymi a siatkówką; co niewątpliwie pozwala operatorowi zapewnić większe bezpieczeństwo zabiegu. Znajomość parametrów przestrzeni przedsiatkówkowej mogłaby zapewnić optymalizację już dostępnych strategii leczenia, takich jak podanie ocriplasminy [101], heksafluorku siarki [102] i perfluoropropanu [103] w iniekcjach doszklistkowych.

Przedstawiona w rozprawie metoda obserwacji i analizy zmian w obrębie przestrzeni przedsiatkówkowej rozszerza możliwości diagnostyczne i terapeutyczne dotyczące schorzeń związanych z patologią ciała szklanego i siatkówki. Uzyskane wyniki i wnioski mogą być inspiracją do kontynuacji prowadzonych badań.

6. WNIOSKI

Obserwacje zmian interfejsu szklistkowo-plamkowego z wykorzystaniem trójwymiarowych skanów 3D Retina oraz przeprowadzone pomiary zarówno objętości i obszarów przylegania pozwalają na sformułowanie następujących wniosków.

1. Z wykorzystaniem przedstawionych algorytmów możliwe jest stworzenie szczegółowych map VRI, które są dokładnym odzwierciedleniem profilu przylegania ciała szklistego do siatkówki. Uzyskane dane mogą być wykorzystane do diagnostyki i podejmowania decyzji klinicznych, a także w badaniach naukowych.
2. W każdym z obszarów przestrzeni przedplamkowej na mapie ETDRS u wszystkich pacjentów dochodzi do zauważalnego wzrostu objętości tej przestrzeni, co oznacza, że profil VRI nie jest stały i przestrzeń plamkowa ma tendencję do zwiększania się w czasie. Obserwacja objętości przestrzeni może stanowić unikalny, bardzo dokładny sposób monitorowania zmian do jakich dochodzi w interfejsie szklistkowo-siatkówkowym.
3. Rozszerzenie bazy danych pacjentów z dokładnym oznaczeniem profilu VRI w czasie może służyć do identyfikacji pacjentów, u których dojdzie do samoistnego odłączenia ciała szklistego od plamki.
4. Ze względu na fakt, że wykazane na podstawie trójwymiarowych skanów OCT, wartości objętości w poszczególnych kwadrantach ETDRS są zróżnicowane, a największa średnia objętość przestrzeni przedsiatkówkowej jest w segmencie górnym, można przyjąć, że pas odłączania się ciała szklistego postępuje od kwadrantów górnych.

7. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Analiza procesu zmian zachodzących w obszarze interfejsu szklistkowo-plamkowego jest aktualnym tematem badawczym, podejmowanym w licznych ośrodkach naukowych. Jeden ze znaczących badaczy J. Sebag, zatytułował nawet swój artykuł dotyczący zmian PVD „Vitreous: the resplendent enigma” (Ciało szkliste: olśniewająca zagadka). Pomimo zainteresowania jakie ten problem wzbudza, brak jest badań nieprawidłowości nasiatkówkowych i zmian powierzchni siatkówki za pomocą analizy ilościowej opartej na segmentacji serii obrazów uzyskanych za pomocą badania OCT. Nie próbowano oceniać rozkładu i profilu patologii nasiatkówkowych i nie podjęto prób analizy, czy istnieje pewna powtarzalność w tym rozkładzie. W dużej mierze jest to wynikiem tego, że dotychczasowe metody automatycznej segmentacji siatkówki wraz ze zmianami nasiatkówkowymi były niezadowalające. Aktualne metody oceny stanu VMI bazują na obserwacji tylko jednego tzw. B-skanu OCT. Takie rozwiązanie wyklucza całościową analizę zmian w obrębie plamki. Dlatego w pracy dokonano analizy na podstawie skanów trójwymiarowych 3D, co pozwoliło na parametryzację numeryczną w obszarach ETDRS.

Celem pracy była ocena zmian w czasie stanu przestrzeni przedsiatkówkowej w dwóch typach zmian w obrębie interfejsu szklistkowo-plamkowego (VMI): w adhezji szklistkowo-plamkowej (VMA) oraz w trakcji szklistkowo-plamkowej (VMT). Do oceny wykorzystano nowy sposób wizualizacji za pomocą tzw. map wirtualnych utworzonych na podstawie badania OCT [71].

Obserwacje zmian interfejsu szklistkowo-plamkowego u grupy pacjentów, prowadzone z wykorzystaniem trójwymiarowych skanów 3D Retina, które uzyskano za pomocą urządzenia Optovue RTVue XR OCT Avanti, będącego na wyposażeniu Kliniki Chorób Oczu Uniwersytetu Medycznego im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Do badań wykorzystywano skany w postaci nieprzetworzonej. W każdym punkcie badawczym wykonywano m.in. czterokrotne skanowanie 3D Retina, tak aby do procesu segmentacji wybrać skany o najlepszej jakości. Czas obserwacji pacjentów wynosił minimum 2 lata z punktami kontrolnymi 3 lub 4 miesiące. Należy zaznaczyć, że ze względu na specyfikę procesu odłączania się ciała szklistego od siatkówki dłużej obserwowano VMA, natomiast czas obserwacji VMT często był krótszy. W bazie danych zarchiwizowano skany 225 pacjentów, przy czym ostatecznie do analiz numerycznych użyto długotrwałe obserwacje 33

pacjentów. Oceny wpływu klas kobiety/mężczyźni na klasy grupy VMA/VMT dokonano wyznaczając wartość p .

Zaproponowano schemat przetwarzania zestawów skanów 3D Retina, tak aby uzyskać wolumetryczne wartości dotyczące wymiarów obszarów przestrzeni PCV. W schemacie przetwarzania zastosowano automatyczne wyznaczenie warstw siatkówki za pomocą oprogramowania OCTExplorer, który jest przyjętym standardem w procesie segmentacji w skanach OCT. Wyznaczona za pomocą tego programu warstwa ILM, pozwalała na pół-automatyczne wyznaczenie linii PCV. Segmentacje ILM oraz PCV każdego ze 141 B-skanów trójwymiarowego skanu 3D Retina były weryfikowane ręcznie z uwagi na niedokładność rozwiązań automatycznych. W kolejnym etapie dokonywano obliczeń objętości oraz tzw. obszarów przylegania. Do tego procesu wykorzystano oprogramowanie OCTAnnotate, które powstało w wyniku współpracy interdyscyplinarnego zespołu z Uniwersytetu Medycznego i Politechniki Poznańskiej.

Analizy zmian wolumetrycznych dokonano z użyciem siatki ETDRS, która pozwoliła na parametryzację zmian w poszczególnych kwadrantach obszaru plamkowego. Dokonano oceny:

- zmian objętości pomiędzy ILM a PCV dla VMA
- zmian objętości pomiędzy ILM a PCV dla VMT
- zmian obszaru przylegania pomiędzy ILM a PCV dla VMA
- zmian obszaru przylegania pomiędzy ILM a PCV dla VMT.

Zmiany zwizualizowano za pomocą wykresów liniowych i słupkowych dla punktów kontrolnych. Do obserwacji statystycznych użyto wykresów typu pudełkowych. Można zauważyć, że w przypadku VMA lepszym sposobem obserwacji jest ocena zmian powierzchniowych, natomiast w przypadku VMT lepiej jest obserwować zmiany objętości (wskazują na to wartości odbiegające na wykresach pudełkowych).

Wnioski:

1. Z wykorzystaniem przedstawionych algorytmów możliwe jest stworzenie szczegółowych map VRI, które są dokładnym odzwierciedleniem profilu przylegania ciała szklistego do siatkówki. Uzyskane dane mogą być wykorzystane do diagnostyki i podejmowania decyzji klinicznych, a także w badaniach naukowych.
2. W każdym z obszarów przestrzeni przedplamkowej na mapie ETDRS u wszystkich pacjentów dochodzi do zauważalnego wzrostu objętości tej przestrzeni, co oznacza, że profil VRI nie jest stały i przestrzeń plamkowa ma tendencję do zwiększania się w czasie.

Obserwacja objętości przestrzeni może stanowić unikalny, bardzo dokładny sposób monitorowania zmian do jakich zachodzi w interfejsie szklistkowo-siatkówkowym.

3. Rozszerzenie bazy danych pacjentów z dokładnym oznaczeniem profilu VRI w czasie może służyć do identyfikacji pacjentów, u których dojdzie do samoistnego odłączenia ciała szklistego od plamki.
4. Ze względu na fakt, że wykazane na podstawie trójwymiarowych skanów OCT, wartości objętości w poszczególnych kwadrantach ETDRS są zróżnicowane, a największa średnia objętość przestrzeni przedsiatkówkowej jest w segmencie górnym, można wnioskować, że pas odłączania się ciała szklistego postępuje od kwadrantów górnych.

8. SUMMARY

The analysis of the process of changes taking place in the area of the vitreous-macular interface is a current research topic undertaken in numerous research centers. One of the notable researchers, J. Sebag, even titled his paper on PVD changes, "Vitreous: the resplendent enigma." Despite the interest in this problem, there are no studies of epiretinal abnormalities and changes in the surface of the retina by quantitative analysis based on segmentation of a series of images obtained by OCT. No attempt has been made to assess the distribution and profile of the retinal pathologies, and no attempts have been made to analyze whether there is some reproducibility in this distribution. To a large extent, this is due to the fact that the current methods of automatic segmentation of the retina along with the retinal changes have been unsatisfactory. Current VMI assessment methods are based on the observation of only one so-called OCT B-scan. This solution precludes a comprehensive analysis of macular changes. Therefore, the study was based on three-dimensional 3D scans, which allowed for numerical parameterization in the ETDRS areas.

The aim of the PhD dissertation was to assess changes in the state of the preretinal space over time in two types of changes within the vitreous-macular interface (VMI): vitreocular adhesion (VMA) and vitreocular traction (VMT). A new method of visualization with the use of virtual database maps based on OCT research was used for the assessment [71].

Observations of changes in the vitreous-macular interface in a group of patients, carried out with the use of 3D Retina scans, which were obtained with the Optovue RTVue XR OCT Avanti device, the equipment of the Department of Eye Diseases at the Karol Marcinkowski Medical University in Poznań. Unprocessed scans were used for the research. At each research point, four 3D Retina scans were performed, so that the best quality scan was selected for the segmentation process. Patients were followed up for a minimum of 2 years with checkpoints of 3 or 4 months. It should be noted that due to the specificity of the detachment of the vitreous body from the retina, VMA was observed longer, while the observation time of VMT was often shorter. Scans of 225 patients were archived in the database, with the long-term follow-up of 33 patients being finally used for numerical analyzes. The impact of female / male classes on the classes of the VMA / VMT group was assessed by determining the p-value. A scheme for processing 3D Retina scan sets was proposed to obtain volumetric values for the dimensions of the PVC space areas. The

processing scheme uses the automatic determination of retinal layers using the OCTExplorer software, which is the accepted standard in the segmentation process in OCT scans. The ILM layer determined with this program allowed for semi-automatic determination of the PVC line. The ILM and PCV segmentation of each of the 141 B-scans of the three-dimensional 3D Retina scan were verified manually due to the inaccuracy of the automated solutions. In the next stage, the volume and contact areas were calculated. The OCTAnnotate software was used for this process, which was created as a result of cooperation of an interdisciplinary team from the Medical University and the Poznań University of Technology. The analysis of volumetric changes was performed using the ETDRS grid, which enabled the parameterization of changes in individual quadrants of the macular area. The assessment was made:

- volume changes between ILM and PCV for VMA,
- volume changes between ILM and PCV for VMT,
- variation of the interface between the ILM and PCV for the VMA,
- changes in the interface area between the ILM and PCV for the VMT.

The changes were visualized using line graphs for control points. Box plots were used for statistical observations. It can be noticed that in the case of VMA, the better way of observation is to assess the surface changes, whereas for VMT it is better to observe the volume changes (as indicated by the outliers in the box plots).

Conclusions:

1. Using the presented algorithms it is possible to create detailed VRI maps that accurately reflect the profile adherence of the vitreous to the retina. The obtained data can be used for diagnosis and clinical decision making as well as in research.
2. In each area of the pre-macular space on the ETDRS map, there is a noticeable increase in the volume of this space in all patients, which means that the VRI profile is not constant and the macular space tends to increase over time. Volume observation space can be a unique, highly accurate way of monitoring changes to the vitreous retinal interface.
3. Patient database extension with accurate VRI profile marking in time can be used to identify patients who will develop spontaneous detachment of the vitreous from the macula.
4. Due to the fact that it is shown on the basis of three-dimensional OCT scans, volume values in individual ETDRS quadrants are different, and the largest mean volume of the preretinal space is in the upper segment, it can be concluded that the vitreous detachment belt progresses from the superior quadrants.

9. SPIS RYCIN

<i>Ryc. 1 Anatomia ciała szklistego i struktur otaczających oraz układ włókien kolagenowych [1].</i>	7
<i>Ryc. 2 Optopol Copernicus SOCT HR.</i>	15
<i>Ryc. 3 Heidelberg Spectralis OCT Plus.</i>	15
<i>Ryc. 4 Optovue RTVue XR OCT Avanti.</i>	16
<i>Ryc. 5 Warstwy siatkówki w B-skanie OCT.</i>	19
<i>Ryc. 6 Schematyczna ilustracja etapów tylnego odwarstwienia ciała szklistego [39].</i>	21
<i>Ryc. 7 Schemat przedstawiający możliwe następstwa patologicznego PVD zaadoptowano z [42].</i>	22
<i>Ryc. 8 Skan przedstawiający prawidłowe przyleganie szkliskowo-siatkówkowe, fizjologiczny zarys dołka i prawidłowe warstwy siatkówki.</i>	24
<i>Ryc. 9 Skan obrazujący niepatologiczne PVD, prawidłowy dołek i warstwy siatkówki.</i>	24
<i>Ryc. 10 Skan przedstawiający ogniskowe VMT z normalnym zarysem dołka i prawidłową morfologią siatkówki.</i>	24
<i>Ryc. 11 Skan - ogniskowe VMT z niewielkim zniekształceniem konturu dołka.</i>	25
<i>Ryc. 12 Skan - obraz ogniskowego VMT ze zniekształceniem zarysu dołka i cystami śródsiatkówkowymi.</i>	25
<i>Ryc. 13 Skan - ogniskowe VMT ze zniekształceniem zarysu dołka i cystami śródsiatkówkowymi oraz z przerwanymi warstwami wewnętrznymi i zewnętrznymi siatkówki i z zachowaną ciągłością RPE.</i>	25
<i>Ryc. 14 Skan przedstawiający otwór warstwowy z przerwanymi warstwami wewnętrznymi siatkówki i zachowaną ciągłością warstw zewnętrznych i RPE, z PVD.</i>	26
<i>Ryc. 15 Skan przedstawiający średni FTMH (324 μm) z ogniskowym VMT z wieczkiem, z licznymi cystami śródsiatkówkowymi.</i>	26
<i>Ryc. 16 Skan ilustrujący duży FTMH (687 μm) z ogniskowym VMT z wieczkiem.</i>	26
<i>Ryc. 17 Skan przedstawiający średni FTMH (266 μm) z odłączonym wieczkiem bez VMT. ...</i>	27
<i>Ryc. 18 Skan obrazujący duży FTMH (589 μm) z odłączonym wieczkiem bez VMT.</i>	27
<i>Ryc. 19 Skan pokazujący FTMH z odłączonym VMT.</i>	28
<i>Ryc. 20 Skan prostopadły do skanu na ryc.1.19 pokazujący FTMH z ogniskowym VMA i nieoderwanym wieczkiem.</i>	28
<i>Ryc. 21 Skan przedstawiający pogrubienie plamki z rozwarstwieniem siatkówki i towarzyszącą błoną nasiatkówkową.</i>	28

Ryc. 22 Skan obrazujący VMT z towarzyszącą ERM i rozwarstwieniem siatkówki w wysokiej krótkowzroczności.	29
Ryc. 23 Skan przedstawiający makulopatię celofanową, w początkowym stadium rozwoju błony nasiatkówkowej, która powoduje obrzęk siatkówki i zniekształcenie dołka.	29
Ryc. 24 Skan obrazujący “macular pucker” - bardziej zaawansowane stadium błony nasiatkówkowej, w którym dochodzi do pomarszczenia siatkówki. Daje to pacjentowi subiektywne dolegliwości w postaci obniżenia ostrości widzenia i metamorfopsji.	29
Ryc. 25 Skan – “macular pucker” – błonie nasiatkówkowej towarzyszy VMT, z licznymi cystami śródsiatkówkowymi.	30
Ryc. 26 Skan przedstawiający otwór rzekomy, w którym plamka pokryta jest błoną nasiatkówkową z centralnie umieszczonym otworem nad dołkiem. W badaniu za pomocą oftalmoskopu bądź szkła Volka pojawia się jako małe okrągłe lub owale okienko, i dlatego może być pomyłone z FTMH.	30
Ryc. 27 Dwa typy adhezji witreomakularnej w VMT: a) typ „V” i b) typ „J” [49]	32
Ryc. 28 Skan 1 VMA – ogniskowe, izolowane.	34
Ryc. 29 Skan 2 – VMA szerokie, towarzyszące zanikowi geograficznemu w AMD.	34
Ryc. 30 Skan 3 – ogniskowe VMT.	35
Ryc. 31 Skan 4 – VMT szerokie, z towarzyszącą ERM.	35
Ryc. 32 Skan 5 – FTMH – duży, pierwotny.	36
Ryc. 33 Skan 6 – Otwór warstwowy.	36
Ryc. 34 Skan 7 – Macular pseudohole.	37
Ryc. 35 Wizualizacja trakcji w oprogramowaniu Copernicus HR.	39
Ryc. 36 Wizualizacja trakcji w urządzeniu Topcon 3D OCT.	39
Ryc. 38 Interfejs programu OCTExplorer.	44
Ryc. 37 Proces parametryzacji przestrzeni przedplamkowej na podstawie skanu OCT 3D Retina.	44
Ryc. 39 Interfejs programu OCTAnnotate bez segmentacji PCV.	45
Ryc. 40 Interfejs programu OCTAnnotate z widoczną segmentacją PCV.	46
Ryc. 41 Siatka ETDRS [79].	46
Ryc. 42 Ilustracja wyznaczania objętości na podstawie zestawu B-skanów.	47
Ryc. 43 Wizualizacja przestrzeni przedplamkowej.	48
Ryc. 44 Wiek pacjentów badanej grupy.	55
Ryc. 45 B-skan uzyskany podczas badania kwalifikacyjnego. W oku prawym obserwowano częściowe odłączanie się PCV i prawidłową morfologię dołka.	56

<i>Ryc. 46 Barwna mapa z automatycznie posegmentowanymi naczyniami krwionośnymi oraz mapa ETDRS z naniesionymi objętościami przestrzeni przedplamkowej w poszczególnych sektorach.....</i>	<i>56</i>
<i>Ryc. 47 Wykres zmian objętości całkowitej przestrzeni przedplamkowej w obrębie ETDRS. .</i>	<i>57</i>
<i>Ryc. 48 Wykres zmian objętości w czasie dla poszczególnych sektorów pierścienia wewnętrznego plamki i dolka.</i>	<i>58</i>
<i>Ryc. 49 Wykres zmiany objętości czasie w obrębie wewnętrznego pierścienia plamki.</i>	<i>58</i>
<i>Ryc. 50 Wykres zmian objętości w czasie dla poszczególnych sektorów zewnętrznego pierścienia plamki.</i>	<i>59</i>
<i>Ryc. 51 Wykres zmiany objętości czasie w obrębie zewnętrznego pierścienia plamki.</i>	<i>59</i>
<i>Ryc. 52 Wykres zmian objętości w czasie dla poszczególnych kwadrantów obejmujących pierścień wewnętrzny i zewnętrzny.....</i>	<i>60</i>
<i>Ryc. 53 B skan uzyskany podczas badania kwalifikującego. W oku lewym obserwowano VMT z całkowicie zaburzoną morfologią dolka, z cystami śródsiatkówkowymi, CRT=589,92µm.....</i>	<i>62</i>
<i>Ryc. 54 Wykres zmian objętości całkowitej przestrzeni przedplamkowej w trakcie badania w obrębie ETDRS.....</i>	<i>63</i>
<i>Ryc. 55 Wykres zmian objętości w czasie dla poszczególnych sektorów wewnętrznych plamki i dolka.....</i>	<i>63</i>
<i>Ryc. 56 Wykres zmiany objętości w czasie w obrębie pierścienia wewnętrznego plamki.</i>	<i>64</i>
<i>Ryc. 57 Wykres zmian objętości w czasie dla poszczególnych zewnętrznych sektorów plamki.</i>	<i>64</i>
<i>Ryc. 58 Wykres zmiany objętości w czasie w obrębie pierścienia zewnętrznego plamki.....</i>	<i>65</i>
<i>Ryc. 59 Wykres zmian objętości w czasie dla poszczególnych sektorów górnego, nosowego, dolnego i skroniowego.....</i>	<i>66</i>
<i>Ryc. 60 Wykres zmian objętości całkowitej przestrzeni przedplamkowej u pacjentki E.D. 1-badanie w 2016r.; 2-badanie w 2021r.....</i>	<i>68</i>
<i>Ryc. 61 Wykres zmian objętości przestrzeni przedplamkowej w poszczególnych kwadrantach mapy ETDRS u pacjentki E.D.</i>	<i>69</i>
<i>Ryc. 62 B-skan przedstawiający VMA w 2016, po prawej po segmentacji.....</i>	<i>69</i>
<i>Ryc. 63 B-skan przedstawiający VMA w 2021, po prawej po segmentacji.....</i>	<i>69</i>
<i>Ryc. 64 Wykres zmian objętości całkowitej przestrzeni przedplamkowej u pacjenta J.K.....</i>	<i>71</i>
<i>Ryc. 65 Wykres zmian objętości przestrzeni przedplamkowej w poszczególnych kwadrantach mapy ETDRS u pacjenta J.K.</i>	<i>71</i>

Ryc. 66 B-skan przedstawiający VMA w 2017, po prawej po segmentacji.....	72
Ryc. 67 B-skan przedstawiający VMA w 2019, po prawej po segmentacji.....	72
Ryc. 68 B-skan przedstawiający VMA w 2020, po prawej po segmentacji.....	72
Ryc. 69 Wykres zmiany całkowitej objętości przestrzeni przedplamkowej w czasie obserwacji.	74
Ryc. 70 Wykres zmiany objętości w poszczególnych kwadrantach w czasie obserwacji.	74
Ryc. 71 B-skan przedstawiający VMT w 2017, obok po segmentacji.	75
Ryc. 72 B-skan przedstawiający VMT w 2019, obok po segmentacji.	75
Ryc. 73 B-skan przedstawiający VMT w 2020, obok po segmentacji (zwiększona jasność pozwala lepiej uwidocznć linię PCV).	75
Ryc. 74 Wykres zmiany całkowitej objętości przestrzeni przedplamkowej w czasie obserwacji.	77
Ryc. 75 Wykres zmiany objętości w poszczególnych kwadrantach.	77
Ryc. 76 B-skan przedstawiający VMT w 2017, po prawej po segmentacji.	78
Ryc. 77 B-skan przedstawiający VMT w 2018, obok po segmentacji.	78
Ryc. 78 B-skan przedstawiający VMT w 2020, obok po segmentacji.	78
Ryc. 79 Wykres zmian średniej objętości przestrzeni przedplamkowej z zaznaczonymi odchyleniami standardowymi w kolejnych badaniach kontrolnych po 3, 6, 9, 12 i 18 miesiącach dla badanej grupy z VMA.	79
Ryc. 80 Wykres przedstawiający zmiany średniej objętości przestrzeni przedplamkowej w poszczególnych kwadrantach podczas kolejnych badań w całej grupie pacjentów.	80
Ryc. 81 Wykres objętości przestrzeni przedsiatkówkowej dla wszystkich badań z VMA w dołku i segmencie wewnętrznym z podziałem na kwadranty.	81
Ryc. 82 Wykres objętości przestrzeni przedsiatkówkowej dla wszystkich badań z VMA w segmencie zewnętrznym z podziałem na kwadranty, dla porównania podano również objętości dla dołka.	82
Ryc. 83 Wykres objętości przestrzeni przedsiatkówkowej dla wszystkich badań z VMA z podziałem na kwadranty górny, nosowy, dolny i skroniowy.	82
Ryc. 84 Wykres przyrostu objętości przestrzeni przedplamkowej w kolejnych badaniach kontrolnych dla VMA.	83
Ryc. 85 Zmiana średniej objętości przestrzeni przedplamkowej z zaznaczonymi odchyleniami standardowymi w kolejnych badaniach dla pacjentów z VMT.	84

<i>Ryc. 86 Wykres przedstawiający zmiany średniej objętości przestrzeni przedplamkowej w VMT dla poszczególnych kwadrantów: górnego, nosowego, dolnego i skroniowego podczas kolejnych badań.</i>	85
<i>Ryc. 87 Wykres objętości przestrzeni przedsiatkówkowej dla wszystkich badań z VMT w dołku i segmencie wewnętrznym z podziałem na kwadranty.</i>	86
<i>Ryc. 88 Wykres objętości przestrzeni przedsiatkówkowej dla wszystkich badań z VMT w segmencie zewnętrznym z podziałem na kwadranty.</i>	86
<i>Ryc. 89 Wykres prezentuje objętości przestrzeni przedsiatkówkowej dla wszystkich badań z VMT z podziałem na kwadranty górny, nosowy, dolny i skroniowy.</i>	87
<i>Ryc. 90 Wykres przyrostu objętości przestrzeni przedplamkowej w kolejnych badaniach kontrolnych dla VMT</i>	88
<i>Ryc. 91 Wykres powierzchni przylegania w strefie centralnej w czasie kolejnych wizyt u pacjentów z VMA.</i>	89
<i>Ryc. 92 Wykres obszarów przylegania w wewnętrznym sektorze plamki w czasie kolejnych wizyt u pacjentów z VMA.</i>	89
<i>Ryc. 93 Wykres powierzchni przylegania w zewnętrznym pierścieniu plamki w czasie kolejnych wizyt u pacjentów z VMA.</i>	90
<i>Ryc. 94 Wykres powierzchni przylegania w całym obszarze ETDRS w czasie kolejnych wizyt u pacjentów z VMA.</i>	91
<i>Ryc. 95 Wykres wartości powierzchni przylegania dla wszystkich badań w poszczególnych strefach i całym obszarze ETDRS.</i>	92
<i>Ryc. 96 Wykres obszarów przylegania dla pacjentów z VMT w strefie centralnej w czasie kolejnych badań kontrolnych.</i>	93
<i>Ryc. 97 Wykres obszarów przylegania w wewnętrznej strefie plamki w czasie kolejnych wizyt u pacjentów z VMT.</i>	93
<i>Ryc. 98 Wykres obszarów przylegania w zewnętrznym pierścieniu plamki u pacjentów z VMT.</i>	94
<i>Ryc. 99 Wykres powierzchni przylegania w całym obszarze ETDRS w czasie kolejnych wizyt u pacjentów z VMT.</i>	95
<i>Ryc. 100 Wykres wartości powierzchni przylegania w zakresie mapy ETDRS dla wszystkich badań grupy pacjentów z VMT.</i>	95

10. SPIS TABEL

Tabela 1 Klasyfikacja i podklasyfikacja patologii VRI na podstawie badania IVTS (International Vitreomacular Traction Study) wg Dukera i wsp. [48].....	32
Tabela 2 Klasyfikacja WISPERR	33
Tabela 3 IVTS Group [51]	37
Tabela 4 Przebieg VMA w oku lewym u pacjentki E.H. - Badanie 1 i 2	50
Tabela 5 Przebieg VMA w oku lewym u pacjentki E.H. - Badanie 3 i 4	51
Tabela 6 Liczba zakwalifikowanych pacjentów w poszczególnych przedziałach wieku	52
Tabela 7 Występowanie VMA/VMT kobiet i mężczyzn	52
Tabela 8 Liczba odłączeń ciała szklistego ciała szklistego od plamki dla VMA i VMT.....	53
Tabela 9 Charakterystyka pacjentów w grupach z VMA i VMT.....	54
Tabela 10 Liczebności obserwowanych oczu	55
Tabela 11 Barwne mapy z automatycznie posegmentowanymi naczyniami krwionośnymi oraz odpowiadające im mapy ETDRS z naniesionymi objętościami przestrzeni przedplamkowej w poszczególnych sektorach w kolejnych badaniach kontrolnych	61
Tabela 12 Barwne mapy z automatycznie posegmentowanymi naczyniami krwionośnymi oraz odpowiadające im mapy ETDRS z naniesionymi objętościami przestrzeni przedplamkowej w poszczególnych sektorach w kolejnych badaniach kontrolnych	67
Tabela 13 Mapy barwne i mapy objętości przestrzeni przedplamkowej dla pacjentki E.D. ...	68
Tabela 14 Mapy barwne i mapy objętości przestrzeni przedplamkowej dla pacjenta J.K.....	70
Tabela 15 Mapy barwne i mapy objętości przestrzeni przedplamkowej dla pacjentki I.D.	73
Tabela 16 Mapy barwne i mapy objętości przestrzeni przedplamkowej dla pacjentki U.D. ...	76
Tabela 17 Wartości średnich objętości przestrzeni przedplamkowej w kwadrantach górnym, nosowym, dolnym i skroniowym mapy ETDRS w kolejnych badaniach dla całej badanej grupy pacjentów.....	80
Tabela 18 Wartości średnich objętości przestrzeni przedplamkowej w VMT w kwadrantach górnym, nosowym, dolnym i skroniowym mapy ETDRS w kolejnych badaniach ...	84
Tabela 19 Średnie objętości VMT, VMA oraz ich stosunek w poszczególnych sektorach ETDRS	96
Tabela 20 Średnie wielkości obszaru przylegania dla VMA, VMT oraz ich stosunek w poszczególnych pierścieniach mapy ETDRS.....	96

11. PIŚMIENNICTWO

- [1] Rejdak R, Rękas M (redakcja), Siatkówka i ciało szkliste. BCSC 12. Seria Basic and Clinical Science Course, Wydawnictwo Edra Urban & Partner (2020).
- [2] Bishop PN, Structural Macromolecules and Supramolecular Organisation of the Vitreous Gel, *Progress in Retinal and Eye Research* Vol. 19, No. 3, 323-344 (2000).
- [3] Sebag J, Age-related changes in human vitreous structure. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 225, 89-93 (1987).
- [4] Orłowski WJ, Okulistyka współczesna - Podręcznik dla lekarzy specjalizujących się w chorobach oczu, Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich (1986).
- [5] Sebag J, Anatomy and pathology of the vitreo-retinal nterface, *Eye*; 6, 541–552 (1992).
- [6] Barak Y, Ihnen MA, Schaal S, Spectral domain optical coherence tomography in the diagnosis and management of vitreoretinal interface pathologies. *J Ophthalmol.*; 2012;876472, (2012)
- [7] Nizankowska MH, Okulistyka - podstawy kliniczne, Wydawnictwo Lekarskie PZWL (2010).
- [8] Kanski JJ, Bowling B, Okulistyka kliniczna, Wydawnictwo Elsevier Urban & Partner (2013).
- [9] Hildebrand GD, Fielder AR, Anatomy and Physiology of the Retina, *Pediatric Retina*, 2, pp.39-65, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2011).
- [10] Kanski JJ, Milewski SA, Introduction. In: Kanski JJ, Milewski SA (eds.) *Diseases of the Macula*, pp. 1–18. Mosby, St Louis (2002)
- [11] Ponsioen TL, Hooymans J M, Los LI, Remodelling of the human vitreous and vitreoretinal interface--a dynamic process. *Prog Retin Eye Res.* Nov;29(6):580-595 (2010).
- [12] Sebag J, Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease, *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 242:690–698, (2004).
- [13] Ponsioen TL, van Luyn MJA, van der Worp RJ, van Meurs JC, Hooymans JMM, Los LI, Collagen distribution in the human vitreoretinal interface. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 49, 4089-4095 (2008).
- [14] Russell SR, Shepherd JD, Hageman GS, Distribution of glycoconjugates in the human retinal internal limiting membrane. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 32,1986-1995 (1991).

- [15] Li X, Shi X, Fan J, (2002) Posterior vitreous detachment with plasmin in the isolated human eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Jan;240(1):56-62.
- [16] Ponsioen TL, van der Worp RJ, van Luyn MJ, Hooymans JM, Los LI, Packages of vitreous collagen (type II) in the human retina: an indication of postnatal collagen turnover? *Exp. Eye Res*. 80, 643-650 (2005).
- [17] Hikichi T, Yoshida A, Trempe CL, Course of vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol*;119:55–61 (1995).
- [18] Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, et al., Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*;367:606–615, (2012).
- [19] Johnson MW, How should we release vitreomacular traction: surgically, pharmacologically, or pneumatically? *Am J Ophthalmol*;155:203–205.e1. (2013)
- [20] Steinle NC, Dhoot DS, Quezada Ruiz C et al., Treatment of vitreomacular traction with intravitreal perfluoropropane (C3F8) injection. *Retina*; 37(4): 643–650 (2017).
- [21] Kucharczyk J, Sikorski BŁ, Atlas diagnostyki i terapii zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, Wydawnictwo Medyczne Górnicki (2017).
- [22] Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al., Optical coherence tomography. *Science*. Nov 22;254(5035):1178-81 (1991).
- [23] Kałużny JJ, Szkulmowska A, Bajraszewski T, Szkulmowski M, Kałużny BJ, Górczyńska I, Targowski P, Wojtkowski M, Retinal imaging by spectral optical coherence tomography, *European Journal of Ophthalmology*, Mar-Apr;17(2):238-45 (2007).
- [24] Wojtkowski M, Obrazowanie za pomocą tomografii optycznej OCT z detekcją fourierowską, Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Mikołaja Kopernika (2009).
- [25] de Boer JF, Leitgeb R, Wojtkowski M, Twenty-five years of optical coherence tomography: the paradigm shift in sensitivity and speed provided by Fourier domain OCT [Invited]. *Biomed Opt Express*. Jun 15;8(7):3248-3280 (2017).
- [26] Wojtkowski M, High-speed optical coherence tomography: basics and applications, *Appl Opt*. Jun 1;49(16):D30-61 (2010).
- [27] Chen TC, Cense B, Pierce MC, et al., Spectral domain optical coherence tomography: ultra-high speed, ultra-high resolution ophthalmic imaging. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:1715–1720.
- [28] Bottós JM, Elizalde J, Rodrigues EB, Maia M, Current concepts in vitreomacular traction syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012; 23(3):195–201.

- [29] Wylęgała E, Nowińska A, Teper S, *Optyczna koherentna tomografia, Tom 1 i 2*, Wydawnictwo Medyczne Górnicki (2010).
- [30] Duker J S, Goldman DR, Waheed NK, redakcja naukowa wydania polskiego: Iwona Grabska-Liberek, *Optyczna koherentna tomografia*, Wydawca: Edra Urban & Partner (2016).
- [31] SOCT Copernicus HR SOCT User Manual Software Version 4.3.0 User Manual rev. A (2011).
- [32] Spectralis HRA+OCT User Manual Guide Software Version 6.7, Heidelberg Engineering GmbH (2016)
- [33] Optovue Inc., RTVue XR 100 Avanti System. User manual. Software Version 2016.0.0 (2016).
- [34] Stankiewicz A, Marciniak T, Dąbrowski A, Stopa M, Rakowicz P, Marciniak E, Improving Segmentation of 3D Retina Layers Based on Graph Theory Approach for Low Quality OCT Images, *Metrology and Measurement Systems*, vol. 23, no. 2, pp. 269-280, DOI: <https://doi.org/10.1515/mms-2016-0016> (2016).
- [35] Stankiewicz A, Marciniak T, Dąbrowski A, Stopa M, Rakowicz P, Marciniak E, Denoising methods for improving automatic segmentation in OCT images of human eye, *Bulletin of the Polish Academy of Sciences, Technical Sciences*, vol. 65, no. 1, pp. 71-78, DOI: 10.1515/bpasts-2017-0009 (2017).
- [36] Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF, International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. *Ophthalmology*. Aug;121(8):1572-8 (2014).
- [37] Turgut B, Past and Present Terminology for the Retinal and Choroidal Structures in Optical Coherence Tomography, Citation: *European Ophthalmic Review*, 11(1):59–61 (2017).
- [38] Reese AB, Jones IS, Cooper WC, Vitreomacular traction syndrome confirmed histologically. *Am J Ophthalmol* 1970; 69:975–977.
- [39] Johnson MW, Perifoveal vitreous detachment and its macular complications. *Trans Am Ophthalmol Soc.*,103:537-67 (2005).
- [40] Johnson MW, Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages. *Am J Ophthalmol.*,149(3):371-82 (2010).
- [41] Sebag J, Vitreous: the resplendent enigma. *Br J Ophthalmol*, 93(8):989-91 (2009).

- [42] Stalmans P, Duker JS, Kaiser PK, Heier JS, Dugel PU, Gandorfer A, Sebag J, Haller JA, OCT-based interpretation of the vitreomacular interface and indications for pharmacologic vitreolysis. *Retina*, 33(10):2003-11 (2013).
- [43] Coffee RE, Westfall AC, Davis GH, Mieler WF, Holz ER, Symptomatic posterior vitreous detachment and the incidence of delayed retinal breaks: case series and meta-analysis. *Am J Ophthalmol.*, 144(3):409-413, (2007).
- [44] Sebag J, Wang MY, Nguyen D, Sadun AA, Vitreopapillary adhesion in macular diseases. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 107:35-44 (2009).
- [45] Chang LK, Fine HF, Spaide RF, Koizumi H, Grossniklaus HE, Ultrastructural correlation of spectral-domain optical coherence tomographic findings in vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol*, 146(1):121-7, (2008).
- [46] Gass JD, Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol.*, 106(5):629-39, (1988).
- [47] Gass JD, Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am J Ophthalmol.* , 119(6):752-9 (1995).
- [48] Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, Reichel E, Sadda SR, Sebag J, Spaide RF, Stalmans P, The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*, 120(12):2611-2619 (2013).
- [49] Bottós J, Elizalde J, Rodrigues EB, Farah M, Maia M, Classifications of vitreomacular traction syndrome: diameter vs morphology. *Eye (Lond).*, 28(9):1107-12 (2014).
- [50] Steel DH, Downey L, Greiner K, Heimann H, Jackson TL, Koshy Z, Laidlaw DA, Wickham L, Yang Y, The design and validation of an optical coherence tomography-based classification system for focal vitreomacular traction. *Eye (Lond).*; 30(2):314-24; (2016).
- [51] Adhi M, Duker JS, Vitreomacular Traction and Optical Coherence Tomography Classification in the book Agarwal, Amar, Kumar, D. A., *Essentials of OCT in Ocular Disease*, 154-160, Wydawca: Thieme, Stuttgart (2015).
- [52] Weinberger D, Stiebel-Kalish H, Priel E, Barash D, Axer-Siegel R, Yassur Y, “Digital red-free photography for the evaluation of retinal blood vessel displacement in epiretinal membrane”, *Ophthalmology*, 1999 Jul, 106(7):1380-3 (1999).
- [53] Yang HK, Kim SJ, et al., Improvement of horizontal macular contraction after surgical removal of epiretinal membranes, *Eye (Lond)*, Jun, 25(6):754-61 (2011).

- [54] Kim JW, Choi KS, Quantitative analysis of macular contraction in idiopathic epiretinal membrane, *BMC Ophthalmol*, Apr 16, 14:51 (2014).
- [55] Fabritius T, Makita S et al., “Automated segmentation of the macula by optical coherence tomography”, *Opt. Express* 17(18), pp. 15659–15669, 2009.
- [56] Yazdanpanah A, Hamarneh G, Smith B, Sarunic M, Intra-retinal Layer Segmentation in Optical Coherence Tomography Using an Active Contour Approach, in *Proceedings of the 12th International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention: Part II*, Springer-Verlag, vol. 5762, pp. 649–656 (2009).
- [57] Koprowski R, Wróbel Z, *Image Processing in Optical Coherence Tomography using Matlab*, University of Silesia (2011).
- [58] Kajic V, Povazay B, Hermann B, Hofer B, Marshall D, Rosin PL, Drexler W, Robust segmentation of intraretinal layers in the normal human fovea using a novel statistical model based on texture and shape analysis, *Optics Express* 18(14), pp. 14730–14744 (2010).
- [59] Garvin MK, Abramoff MD, Kardon R, Russell SR, Wu X, Sonka M, Intraretinal Layer Segmentation of Macular Optical Coherence Tomography Images Using Optimal 3-D Graph Search, *IEEE Transactions on Medical Imaging* 27(10), pp. 1495–1505, 2008.
- [60] Chiu SJ, Li XT, Nicholas P, Toth CA, Izatt JA, Farsiu S, “Automatic segmentation of seven retinal layers in SDOCT images congruent with expert manual segmentation”, *Opt. Express* 18(18), pp. 19413–19428, 2010.
- [61] Szkulmowski M, Wojtkowski M, Sikorski B, Bajraszewski T, Srinivasan VJ, Szkulmowska A, Kałużny JJ, Fujimoto JG, Kowalczyk A, Analysis of posterior retinal layers in spectral optical coherence tomography images of the normal retina and retinal pathologies, *Journal of Biomedical Optics* 12(4) (2007).
- [62] Cha YM, Han JH, High-Accuracy Retinal Layer Segmentation for Optical Coherence Tomography Using Tracking Kernels Based on Gaussian Mixture Model, *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics* 20(2) (2014).
- [63] Ishikawa H, Stein DM, et al., Macular segmentation with optical coherence tomography, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46(6), pp. 2012–2017, 2005.
- [64] Szkulmowski M, Wojtkowski M, Averaging techniques for OCT imaging, *OPTICS EXPRESS* 21(8), pp. 9757-9773 (2013).

- [65] Ehnes A, Wenner Y, Friedburg C, Preising MN, Bowl W, Sekundo W, Meyer zu Bexten E, Stieger K, Lorenz B, “Optical Coherence Tomography (OCT) Device Independent Intraretinal Layer Segmentation”. *Trans. Vis. Sci. Tech.* 3(1) (2014).
- [66] Mayer MA, Horneegger J, Mardin CY, Tornow RP, Retinal Nerve Fiber Layer Segmentation on FD-OCT Scans of Normal Subjects and Glaucoma Patients, *Optical Society of America, Biomedical Optics Express* 1(5), pp. 1358-1383 (2010).
- [67] Quellec G, Lee K, Dolejsi M, Garvin MK, Abramoff MD, Sonka M, Three-Dimensional Analysis of Retinal Layer Texture: Identification of Fluid-Filled Regions in SD-OCT of the Macula, *Medical Imaging, IEEE Transactions on* 29(6), pp. 1321 – 1330 (2010).
- [68] Datta R, Aditya S, Tibrewala DN, Advancement in OCT and image-processing techniques for automated ophthalmic diagnosis, *Proc. of the 2010 IEEE Students Technology Symposium, Kharagpur*, pp. 26-33 (2010).
- [69] Gonzalez A, Remeseiro B, Ortega M, Penedo MG, Charlon P, Automatic Cyst Detection in OCT Retinal Images Combining Region Flooding and Texture Analysis, *Computer-Based Medical Systems (CBMS), 2013 IEEE 26th International Symposium on*, pp. 397-400 (2013).
- [70] Topcon, Reading an OCT image- The Basics, <https://www.topcon.ca/wp-content/uploads/2016/12/How-to-read-an-OCT-Image.pdf> (2016), dostęp: 24_02-2021.
- [71] Stopa M, Marciniak E, Rakowicz P, Stankiewicz A, Marciniak T, Dąbrowski A, Imaging and Measurement of the Preretinal Space in Vitreomacular Adhesion and Vitreomacular Traction by a New Spectral Domain Optical Coherence Tomography Analysis, *Retina*, 37, (10), pp. 1839-1846 (2017).
- [72] Stankiewicz A, Marciniak T, Dąbrowski A, Stopa M, Marciniak E, (2014). A New OCT-based Method to Generate Virtual Maps of Vitreomacular Interface Pathologies. *Proc. of SPA 2014: Signal Processing Algorithms, Architectures, Arrangements, and Applications Conference*, 83–88 (2014).
- [73] Abramoff MD, Garvin M, Sonka M, Retinal Imaging and Image Analysis. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 3, 169-208 (2010)
- [74] Kang L, Wu X, Chen DZ, Sonka M, Optimal Surface Segmentation in Volumetric Images - A Graph-Theoretic Approach. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* Volume 28:119-134, (2006).

- [75] Garvin MK, Abramoff MD, Wu X, Burns TK, Russell SR, Sonka M, Automated 3-D Intraretinal Layer Segmentation of Macular Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Images. *IEEE Trans Med. Imaging*, 28, 9, 1436-47 (2009).
- [76] Antony B, Abramoff MD, Tang L, Ramdas WD, Vingerling JR, Jansonius NM, Lee K, Kwon YH, Sonka M, Garvin MK, Automated 3-D method for the correction of axial artifacts in spectral-domain optical coherence tomography images. *Biomed Opt Express* 2(8):2403-16 (2011).
- [77] Chen X, Niemeijer M, Zhang L, Lee K, Abramoff MD, Sonka M, Three-dimensional segmentation of fluid-associated abnormalities in retinal OCT: probability constrained graph-search-graph-cut. *IEEE Trans Med Imaging*. , Aug;31(8):1521-31 (2012).
- [78] Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):786-806 (1991).
- [79] Röhlig M; Prakasam RK; Stüwe J; Schmidt C; Stachs O; Schumann H, Enhanced Grid-Based Visual Analysis of Retinal Layer Thickness with Optical Coherence Tomography. *Information* 2019, 10, 266 (2019).
- [80] Stanisław A, *Przystępny kurs statystyki w oparciu o program STATISTICA PL na przykładach z medycyny*, StatSoft Polska, Kraków (2006).
- [81] Altman DG, *Practical statistics for medical research*, Chapman & Hall/CRC (1991).
- [82] Górecki T, *Podstawy statystyki z przykładami w R*, Wydawnictwo btc (2011).
- [83] Tiew S, Lim Ch, Sivagnanasithiyar Th, “Using an excel spreadsheet to convert Snellen visual acuity to LogMAR visual acuity”, *Eye*. 2020, 34:2148-2149
- [84] Koizumi H, Spaide RF, Fisher YL, Freund KB, Klancnik JMJr, Yannuzzi LA, “Three-dimensional evaluation of vitreomacular traction and epiretinal membrane using spectral-domain optical coherence tomography”, *Am J Ophthalmol*, 2008 Mar, 145(3):509-517 (2008).
- [85] Straßer T, Wagner S, Zrenner E, Review of the application of the open-source software CilOCT for semi-automatic segmentation and analysis of the ciliary muscle in OCT images. *PLoS One*. Jun 9;15(6) (2020).
- [86] Kucharczuk J, Lahutta-Kordys K, *Odwartwienie nabłonka barwnikowego – diagnostyka multimodalna w codziennej praktyce klinicznej – część druga*. *Ophthatherapy*, 7(1):17-9 (2020).

- [87] Errera MH, Liyanage SE, Petrou P, Keane PA, Moya R, Ezra E, Charteris DG, Wickham L. A Study of the Natural History of Vitreomacular Traction Syndrome by OCT. *Ophthalmology*. May;125(5):701-707 (2018).
- [88] John VJ, Flynn HW Jr, Smiddy WE, Carver A, Leonard R, Tabandeh H, Boyer DS. Clinical course of vitreomacular adhesion managed by initial observation. *Retina*. Mar;34(3):442-6 (2014).
- [89] Meuer SM, Myers CE, Klein BE, Swift MK, Huang Y, Gangaputra S, Pak JW, Danis RP, Klein R. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: the beaver dam eye study. *Ophthalmology*. Apr;122(4):787-95 (2015).
- [90] Stalmans P, A retrospective cohort study in patients with tractional diseases of the vitreomacular interface (ReCoVit). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*; 254:617–628 (2016).
- [91] Lee EK, Lee SY, Lee JY, Heo JW, Yu HG, Chung H, Anatomical configurations of vitreomacular traction syndrome: influence on clinical course and surgical outcomes. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 257:1631–1639 (2019).
- [92] Malagola R, Iozzo N, Grenga P, Volumetric assessment of the space between the posterior hyaloid and internal limiting membrane using SD-OCT. *Br J Ophthalmol*;98:16–18 (2014).
- [93] Dimopoulos S, Bartz-Schmidt KU, Gelissen F, et al., Rate and timing of spontaneous resolution in a vitreomacular traction group: should the role of watchful waiting be re-evaluated as an alternative to ocriplasmin therapy? *Br J Ophthalmol*; 99:350–353 (2015).
- [94] Theodossiadis GP, Chatziralli IP, Sergentanis TN, et al., Evolution of vitreomacular adhesion to acute vitreofoveal separation with special emphasis on a traction-induced foveal pathology. A prospective study of spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*;253:1425–1435 (2015).
- [95] Codenotti M, Iuliano L, Fogliato G, et al., A novel spectraldomain optical coherence tomography model to estimate changes in vitreomacular traction syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*;252:1729–1735 (2014).
- [96] Lee SJ, Koh HJ. Effects of vitreomacular adhesion on antivascular endothelial growth factor treatment for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*;118:101–110 (2011).

- [97] Mayr-Sponer U, Waldstein SM, Kundi M, et al., Influence of the vitreomacular interface on outcomes of ranibizumab therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*;120:2620–2629 (2013).
- [98] Munk MR, Ram R, Rademaker A, et al., Influence of the vitreomacular interface on the efficacy of intravitreal therapy for uveitis-associated cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmol*;93:e561–e567 (2015).
- [99] Sadiq MA, Soliman MK, Sarwar S, et al., Effect of vitreomacular adhesion on treatment outcomes in the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-3) study. *Ophthalmology*; 123:324–329 (2016).
- [100] Terao R, Yuda K, Kure K, et al., Effect of vitreomacular adhesion on antivascular endothelial growth factor therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol*;58:139–145 (2014).
- [101] Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, et al., Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*;367:606–615 (2012).
- [102] Day S, Martinez JA, Nixon PA, et al., Intravitreal sulfur hexafluoride injection for the treatment of vitreomacular traction syndrome. *Retina*;36:733–737 (2016).
- [103] Rodrigues IA, Stangos AN, McHugh DA, Jackson TL, Intravitreal injection of expansile perfluoropropane (c(3)f(8)) for the treatment of vitreomacular traction. *Am J Ophthalmol*;155:270–276.e2 (2013).

ZAŁĄCZNIK 1 - ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W POZNANIU



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Stomatologicum
ul. Bukowska 70
60-812 Poznań

tel. (+48 61) 854 73 36
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 438/18

Na podstawie przepisów: Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o prawach lekarzy i lekarzy dentysty (t.j. Dz. U. z 2017, poz. 123 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 18 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad prowadzenia i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 488); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. z 2016, poz. 2142 z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązującego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 3804 z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 18 maja 2009r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązującego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1188); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2004r. w sprawie zgłoszenia integrowanego ciągłego nieprzerwanego działania produktów leczniczych (Dz. U. Nr 104, poz. 1187); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2014 r. i w sprawie wzajemnych powiązań z badaniami klinicznymi wyrobu medycznego lub chirurgicznego wyrobu medycznego do implantacji oraz wyrobu implantu oraz złączenia tych wyrobów (Dz. U. z 2014 r., poz. 208); Ustawy z dnia 20 maja 2018 r. o wyrobach medycznych (t.j. Dz. U. z 2017r, poz. 211, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2018 r. w sprawie obowiązującego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobu (Dz. U. 2018, Nr 394 poz. 1288); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (t.j. Dz. U. z 2016 r., poz. 1718); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrych Praktyk Klinicznych (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzajemnych powiązań przedklinicznych w związku z badaniami klinicznymi produktów leczniczych oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 9 poz. 491); w sprawie o Deklarację Heliody - Zespoły Rzymskiego Pomiarowania w Ekspertyzacji Medycznej z Udziałem Ładzi oraz przepisy RM GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 05 kwietnia 2018 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu: dr hab. Marcin Stopa

Miejsce prowadzenia badań:

**Oddział Kliniczny Okulistyki z Pododdziałem Okulistyki Dziecięcej
Szpitala Klinicznego im. Heliody Świącickiego
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu**

Główny badacz: lek. med. Elżbieta Marciniak

Temat badań:

„Analiza przestrzeni przedsiatkówkowej u pacjentów z zaburzeniami interfejsu szkliskowo-plamkowego”.

Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu poprawek wprowadzonych do protokołu powyższego badania, polegających na zmianie tematu badawczego z „Analiza siatkówki i przestrzeni przedsiatkówkowej w oparciu o automatyczną, trójwymiarową segmentację obrazów optycznej koherentnej tomografii z wykorzystaniem algorytmów cyfrowego przetwarzania sygnałów” na powyższy, zgodnie z Aneks nr 1 z dnia 05.04.2018r. do Uchwały Komisji Bioetycznej nr 457/17 z dnia 06.04.2017r. Metodyka nie uległa zmianom.

Zastępca Przewodniczącego Komisji

prof. dr hab. Janusz Wiśniewski

Podpisy członków Komisji Bioetycznej podejmujących Uchwałę nr 438/18 z dnia 05.04.2018r.

Lp.	Imię i Nazwisko	Specjalność	Miejsce Pracy	Podpis
1.	Przewodniczący Komisji prof. dr hab. Paweł Chęciński	chirurgia ogólna, naczyniowa i angiologia	Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii UMP, ZOZ MSWiA, ul. Dojazd 34, 60-631 Poznań.	
2.	Z-ca Przewodniczącego Komisji prof. dr hab. Janusz Wiśniewski	filozof	Wydział Nauk Politycznych i Dziennikarstwa UAM, ul. Umultowska 89A, 61-614 Poznań.	
3.	prof. dr hab. Zygmunt Adamski	dermatologia i wenerologia	Katedra i Klinika Dermatologii UMP, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań	
4.	dr Krystyna Babiak	prawnik	Kancelaria Rady Prawnego, dr Krystyna Babiak, ul. Czaratoria 1/2, 61-102 Poznań.	
5.	prof. dr hab. Maciej Krawczyński	genetyka kliniczna, okulistyka	Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UMP, ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań.	
6.	mgr Jolanta Łojko-Kolodziejczak	pielęgniarka	Pielęgniarka Oddziałowa Izby Przyjęć Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UMP, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań.	
7.	mgr Krystyna Malingier	farmaceuta	Apteka Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego UMP, ul. Polna 33, 60-535 Poznań.	
8.	prof. dr hab. Andrzej Marszałek	patomorfologia	Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów UMP, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań.	
9.	prof. dr hab. Maciej Owecki	choroby wewnętrzne, endokrynologia	Zakład Zdrowia Publicznego UMP, ul. Dąbrowskiego 79, 60-529 Poznań.	
10.	prof. dr hab. Wojciech Służewski	pediatria, neurologia dziecięca, choroby zakaźne	Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UMP, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań.	
11.	prof. dr hab. Robert Spaczyński	ginekologia i położnictwo	Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu UMP, ul. Polna 33, 60-535 Poznań.	
12.	dr med. Piotr Tomczak	onkologia kliniczna, radioterapia	Klinika Onkologii UMP, ul. Szamarzewskiego 87/84, 60-569 Poznań.	
13.	prof. dr hab. Joanna Twarowska-Hauser	psychiatria	Klinika Psychiatrii Dorosłych, Zakład Genetyki w Psychiatrii UMP, ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań.	
14.	ks. prof. dr hab. Jerzy Troska	teologia, etyka	Wydział Teologiczny UAM, ul. Wieżowa 2/4, 61-111 Poznań.	
15.	prof. dr hab. Henryk Wysocki	choroby wewnętrzne, kardiologia	Wyższa Szkoła Pedagogiki i Administracji im. Mieszka I w Poznaniu, ul. Bułgarska 55, 60-320 Poznań.	

ZAŁĄCZNIK 2 - FORMULARZ ZGODY PACJENTA NA UDZIAŁ W BADANIU

Imię: _____

Data urodzenia: _____

Nazwisko: _____

Informacja dla pacjenta

Badanie naukowe:

Analiza przestrzeni przedsiatkówkowej u pacjentów z zaburzeniami interfejsu szklistkowo - plamkowego

Celem badania, w którym bierze Pan/Pani udział będzie opracowanie metod komputerowych analizy obrazu Pani/Pana siatkówki i ciała szklistego w celu lepszego zrozumienia schorzeń ich dotyczących. Uzyskane wyniki pozwolą lekarzom chorób oczu na lepsze zaplanowanie terapii w tym leczenia chirurgicznego w przyszłości.

U Pani/Pana wykonane będzie wykonane standardowe pełne badanie okulistyczne (ocena ostrości wzroku przy najlepszej korekcji, ocena odcinka przedniego i dna oka) oraz badanie za pomocą optycznej koherentnej tomografii (OCT).Wszystkie badania będą miały charakter standardowy i nieinwazyjny.Zebrane dane będą wykorzystane wyłącznie w celach naukowych, w tym publikacji naukowych z zachowaniem anonimowości.

W razie pytań lub wątpliwości prosimy o kontakt z lekarzem prowadzącym, który jest do dyspozycji Pani/Pana i udzieli bardziej szczegółowych wyjaśnień .Udział w badaniu jest dobrowolny i możliwe jest wycofanie się z badania na każdym etapie jego trwania z prawem dalszego leczenia w oddziale. Poufność danych osobowych zostanie zachowana zgodnie z ustawą z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych.

Formularz zgody

Po zapoznaniu się z charakterem i celem badania oraz wyjaśnieniem wszystkich jego aspektów przez lekarza dobrowolnie i świadomie zgadzam się na udział w badaniu naukowym:

Analiza przestrzeni przedsiatkówkowej u pacjentów z zaburzeniami interfejsu szklistkowo - plamkowego

Podpis pacjenta

data

Podpis lekarza

ZAŁĄCZNIK 3 - INFORMACJA O WSPÓŁPRACY W RAMACH INTERDYSCYPLINARNEGO ZESPOŁU BADAWCZEGO

Rozprawa doktorska powstała przy współpracy interdyscyplinarnej pomiędzy Uniwersytetem Medycznym a Politechniką Poznańską. Na ryc. Z3.1 pokazano schematycznie współpracę pomiędzy zespołami specjalistów okulistyki z Kliniki Chorób Oczu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu a inżynierami z Zakładu Układów Elektronicznych i Przetwarzania Sygnałów Instytutu Automatyki i Robotyki Politechniki Poznańskiej.



Ryc. Z3.1 Współpraca pomiędzy Kliniką Chorób Oczu a Zakładem Układów Elektronicznych i Przetwarzania Sygnałów

W wyniku współpracy powstały następujące publikacje naukowe.

1. T. Marciniak, A. Stankiewicz, A. Dąbrowski, M. Stopa, P. Rakowicz, E. Marciniak, Measurement of retina vessels by segmentation of images reconstructed from optical coherence tomography data, **Metrology and Measurement Systems**, Vol. 26, No. 3, pp. 449–461 2019.
2. A. Stankiewicz, T. Marciniak, A. Dąbrowski, M. Stopa, P. Rakowicz, E. Marciniak, Denoising methods for improving automatic segmentation in OCT images of human eye, **Bulletin of the Polish Academy of Sciences, Technical Sciences**, vol. 65, no. 1, pp. 71-78, DOI: 10.1515/bpasts-2017-0009, 2017.
3. Marcin Stopa, Elzbieta Marciniak, Piotr Rakowicz, Agnieszka Stankiewicz, Tomasz Marciniak, Adam Dabrowski, Imaging and Measurement of the Preretinal Space in Vitreomacular Adhesion and Vitreomacular Traction by a New Spectral Domain Optical Coherence Tomography Analysis, **Retina**, vol. 37, no. 10, pp. 1839–1846, doi: 10.1097/IAE.0000000000001439, 2017.

4. Agnieszka Stankiewicz, Tomasz Marciniak, Adam Dąbrowski, Marcin Stopa, Piotr Rakowicz, Elżbieta Marciniak, Improving Segmentation of 3D Retina Layers Based on Graph Theory Approach for Low Quality OCT Images, **Metrology and Measurement Systems**, vol. 23, no. 2, pp. 269-280, 2016.

Wyniki wspólnych badań były też prezentowane na konferencjach naukowych.

1. E. Marciniak, H. Dudziak, A. Stankiewicz, T. Marciniak, M. Stopa, Kontur zagłębienia dołka w oczach po zabiegu odwarstwienia siatkówki, *L Zjazd Okulistów Polskich*, Warszawa, 2019.
2. M. Stopa, E. Marciniak, P. Rakowicz, A. Stankiewicz, T. Marciniak, A. Dąbrowski, Foveal pit contour in healthy human eyes - A new parameter that enhances our current evaluation of the fovea, **17th EURETINA Congress**, Barcelona, 2017.
3. Agnieszka Stankiewicz, Tomasz Marciniak, Adam Dąbrowski, Marcin Stopa, Piotr Rakowicz, Elżbieta Marciniak, Novel Full-Automatic Approach for Segmentation of Epiretinal Membrane from 3D OCT Images, 21st International IEEE Conference on Signal Processing Algorithms, Architectures, Arrangements and Applications (**SPA 2017**), Poznań, Poland, pp. 100-105, 2017
4. Agnieszka Stankiewicz, Tomasz Marciniak, Adam Dąbrowski, Marcin Stopa, Elżbieta Marciniak, Volumetric Segmentation of Human Eye Blood Vessels Based on OCT Images, 25th European Signal Processing Conference, (**EUSIPCO 2017**), Kos, Greece, pp. 36-40, 2017.
5. Marcin Stopa, Elżbieta Marciniak, Piotr Rakowicz, Agnieszka Stankiewicz, Tomasz Marciniak, Adam Dąbrowski, Kontur zagłębienia dołka w zdrowych oczach – nowy parametr do oceny bieguna tylnego (Foveal Pit Contour in Healthy Human Eyes – a new parameter that enhances our current evaluation of the posterior pole), **XLVIII Zjazd Okulistów Polskich**, Kraków, 2017.
6. Agnieszka Stankiewicz, Tomasz Marciniak, Adam Dąbrowski, Marcin Stopa, Piotr Rakowicz, Elżbieta Marciniak, Segmentacja i parametryzacja struktury naczyń krwionośnych siatkówki oka ludzkiego za pomocą OCT, **XVI Krajowa Konferencja Elektroniki**, Darłowo Wschodnie, pp. 442-449, 2017.
7. Adam Konieczka, Agnieszka Stankiewicz, Julian Balcerek, Odszumianie obrazów OCT z wykorzystaniem detekcji krawędzi i uśredniania, **XVI Krajowa Konferencja Elektroniki**, Darłowo Wschodnie, pp. 392-397, 2017.
8. Agnieszka Stankiewicz, Tomasz Marciniak, Adam Dąbrowski, Marcin Stopa, Piotr Rakowicz, Elżbieta Marciniak, Automatic Modeling and Classification of Vitreomacular Traction Pathology Stages, 6th International Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications (**IPTA 2016**), Oulu, Finland, pp. 1-6, 2016.
9. M. Stopa, E. Marciniak, P. Rakowicz, A. Stankiewicz, T. Marciniak, A. Dąbrowski, Imaging and measurement of the pre-retinal space in vitreomacular adhesion and vitreomacular traction by a new SD-OCT scan analysis, **16th EURETINA Congress**, Copenhagen, 2016.
10. Agnieszka Stankiewicz, Tomasz Marciniak, Adam Dąbrowski, Marcin Stopa, Elżbieta Marciniak, Andrzej Michalski, Matching 3D OCT Retina Images into Super-

- Resolution Dataset for Detailed 3D Segmentation, 20th International IEEE Conference on Signal Processing Algorithms, Architectures, Arrangements and Applications (**SPA 2016**), Poznań, Poland, pp. 130-137, 2016.
11. Marcin Stopa, Elżbieta Marciniak, Piotr Rakowicz, Agnieszka Stankiewicz, Tomasz Marciniak, Adam Dąbrowski, Obrazowanie i pomiary przestrzeni przedsiatkówkowej w przyleganiu szkliskowo-plamkowym i w trakcji szkliskowo-plamkowej za pomocą nowej analizy skanów SD-OCT (Imaging and measurement of the preretinal space in vitreomacular adhesion and vitreomacular traction by a new SD-OCT scan analysis), **XLVII Zjazd Okulistów Polskich**, Wrocław 2016.
 12. Agnieszka Stankiewicz, Tomasz Marciniak, Adam Dąbrowski, Marcin Stopa, Piotr Rakowicz, Elżbieta Marciniak, Metody poprawy dokładności automatycznej segmentacji obrazów w interfejsach biometrycznych OCT (Methods for improving precision of automatic image segmentation in OCT biometric interfaces), **XV Krajowa Konferencja Elektroniki**, Darłówko Wschodnie, pp. 345-353, 2016.
 13. Agnieszka Stankiewicz, Automatic Identification of Pathologies in Vitreoretinal Interface, **IFIP Doctoral Seminar** on Software-Intensive Systems Engineering, Poznań, Poland, 2015.
 14. Marcin Stopa, Elżbieta Marciniak, Piotr Rakowicz, Agnieszka Stankiewicz, Tomasz Marciniak, Adam Dąbrowski, SD-OCT virtual maps of the posterior vitreous cortex: A precise tool to study the vitreomacular traction, **15th EURETINA Congress**, Nice, 2015.
 15. Marcin Stopa, Elżbieta Marciniak, Piotr Rakowicz, Agnieszka Stankiewicz, Tomasz Marciniak, Adam Dąbrowski, Wirtualne mapy błony granicznej tylnej ciała szklistego - precyzyjne narzędzie do badania interfejsu szkliskowo-plamkowego, **XLVI Zjazd Okulistów Polskich**, Poznań, 2015.
 16. Agnieszka Stankiewicz Tomasz Marciniak Adam Dąbrowski Marcin Stopa, Piotr Rakowicz, Elżbieta Marciniak, Analiza obrazów OCT niskiej jakości, **XIV Krajowa Konferencja Elektroniki**, Darłówko Wschodnie, pp. 558-565, 2015.
 17. Agnieszka Stankiewicz, Tomasz Marciniak, Adam Dąbrowski, Marcin Stopa, Elżbieta Marciniak, A New OCT-based Method to Generate Virtual Maps of Vitreomacular Interface Pathologies, 18th International IEEE Conference on Signal Processing Algorithms, Architectures, Arrangements and Applications (**SPA 2014**), Poznań, Poland, pp. 83-88, 2014.
 18. Elżbieta Marciniak, Tomasz Marciniak, Marcin Stopa, Adam Dąbrowski, Agnieszka Stankiewicz, Zaawansowana analiza trakcji witreoretinalnej z zastosowaniem spektralnej optycznej tomografii koherentnej, **XLV Zjazd Okulistów Polskich**, Łódź, 2014.

Zespół przygotował też wniosek patentowy, który został złożony w dniu 1 lipca 2020 roku.



URZĄD PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

al. Niepodległości 188/192
00-950 Warszawa, skr. poczt. 203
tel.: (+48) 22 579 05 55 | fax: (+48) 22 579 00 01
e-mail: kontakt@uprp.gov.pl | www.uprp.gov.pl

Kancelaria Ogólna

Warszawa, 01.07.2020 r.

Dział Informacji Patentowej

wpłynęło dn. 08-07-2020

Nasz znak: BA-III.P.434532.2.iskow

Wasz znak: R2P-152-33/18-PAT 2055

**POLITECHNIKA
POZNAŃSKA
Pl. M. Skłodowskiej-Curie 5
60-965 Poznań**

POTWIERDZENIE

Urząd Patentowy RP stwierdza, że dnia 2020-07-01 przyjęto w formie papierowej wniosek o udzielenie patentu na wynalazek pt.:

Urządzenie do pomiarów i sposób pomiarów i generowania mapy topograficznej przestrzeni przedsiatkówkowej

Zgłoszenie oznaczono numerem: **P.434532**

[WIPO ST 10/C PL434532]

Zgłaszający: **POLITECHNIKA POZNAŃSKA, Poznań, POLSKA
UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego,
Poznań, POLSKA**

Iwona Skowron
Kancelaria Ogólna

/podpisano kwalifikowanym podpisem elektronicznym/

Pismo wydane w formie dokumentu elektronicznego

Pouczenie:

1. Strony oraz ich przedstawiciele i pełnomocnicy mają obowiązek zawiadomić Urząd o każdej zmianie swojego adresu. W razie zaniedbania tego obowiązku doręczenie pisma pod dotychczasowym adresem ma skutek prawny (art. 41 kpa).
2. O zgłoszeniu wynalazku Urząd Patentowy dokonuje ogłoszenia niezwłocznie po upływie 18 miesięcy od daty pierwszeństwa do uzyskania patentu. Zgłaszający może w okresie 12 miesięcy od daty pierwszeństwa złożyć wniosek o dokonanie ogłoszenia w terminie wcześniejszym (art. 43 ustawy z dnia 30 czerwca 2000r. Prawo własności przemysłowej (Dz. U. z 2017 r. poz. 776 z późn. zm.)).
3. W korespondencji należy powoływać się na nr P.434532.